



INTERNATIONAL
PARTNERSHIP *for*
MICROBICIDES



L'identification de stratégies optimales pour la distribution de microbicides en Inde et en Afrique du Sud :

Modélisation et analyses de la rentabilité

*Un livre blanc préparé par l'IPM en collaboration avec le Groupe de recherche
« Outils VIH » de l'École d'hygiène et de médecine tropicale de Londres*

Décembre 2008



Auteurs du rapport

Charlotte Watts, Anna Foss, Lilani Kumaranayake, Andrew Cox, Fern Terris-Prestholt and Peter Vickerman.

Remerciements

Ce rapport résume les résultats d'un projet de recherche collaborative mené par le Partenariat International pour les Microbicides (IPM, pour *International Partnership for Microbicides*) et le Groupe de recherche « Outils VIH » de l'École d'hygiène et de médecine tropicale de Londres (*HIVTools Research Group, London School of Hygiene & Tropical Medicine, LSHTM*). Financé par l'Union européenne (UE), le projet visait à mener des « analyses à l'échelon national pour accélérer l'accès des femmes à des microbicides dans les pays en voie de développement ».

Le Partenariat international pour les Microbicides a assuré la coordination du projet ; la LSHTM souhaite plus particulièrement exprimer sa reconnaissance à Thomas Mertenskoetter, Céline Mias, Saul Walker (maintenant au DFID), Youssef Tawfik et Vimala Raghavendran pour leurs soutien, conseils et apports continus. Les auteurs du rapport qui appartiennent au Groupe de recherche « Outils VIH » de la LSHTM ont effectué l'analyse. Les divers partenaires de l'Inde et de l'Afrique du Sud qui ont collaboré au projet ont contribué aux consultations et aux analyses de modélisation dans chaque cadre.

En Inde, l'analyse a été menée en collaboration avec le *Health Promotion Trust* de l'État de Karnataka, Bangalore (Inde), l'Université du Manitoba (Canada) et le Centre hospitalier affilié universitaire de Québec (Canada). La LSHTM souhaite remercier les personnes qui suivent pour leur apport à l'analyse concernant l'Inde : Sudha Chandrashekar, B.M. Ramesh, Sushena Reza-Paul, Eric Demers, Seema Vyas, Stephen Moses, Michel Alary et Catherine Lowndes. En Inde, Avahan, une initiative contre le SIDA soutenue par la Fondation Bill & Melinda Gates, a effectué la surveillance et l'évaluation des données. Nous remercions plus particulièrement Ashodaya Samithi, de l'État de Karnataka, d'avoir autorisé l'utilisation des données générées en Inde pour ce projet.

En Afrique du Sud, la recherche a été menée en collaboration avec le Service de santé de la reproduction et de prévention contre le VIH (*Reproductive Health and HIV Research Unit*) de Johannesburg. La LSHTM est extrêmement reconnaissante à Chiweni Chimbwete, Emeka Okonji, Sinéad Delany-Moretlwe, Jocelyn Moyes, Mags Beksinska, Sibongile Walaza, Claire von Mollendorf, Jennifer Smit et Helen Rees pour leurs soutien et apports.

La LSHTM souhaite notamment remercier le ministère de la Santé de l'Afrique du Sud de lui avoir permis d'utiliser les données de leurs enquêtes à caractère démographique et sanitaire, et Catherine MacPhail pour son assistance dans l'interprétation des données de la campagne « LoveLife » en Afrique du Sud.

La LSHTM est également extrêmement reconnaissante à tous les participants des ateliers de travail liés au projet organisés à Londres, en Afrique du Sud, en Tanzanie et en Inde, y compris aux membres de notre comité consultatif international :

Anandi Yuvaraj, Ananta Nanoo, Ananthy Thambinayagam, Asha George, Aylur Srikrishna, B Jaya Krishnan, Billy Scott, B.M Ramesh, Carol Bradford, Catherine Montgomery, Cindy Ngidi, Claire von Mollendorf, David Bishai, Fauzdar Ram, G.V. Nagaraj, Gajanan, Gian Gandhi, Guy Stallworthy, Helen Rees, Hera Raikar, Itumeleng Funani, Jane Rowley, Jeff O'Malley, Jonathan Stadler, K.T. Rajamma, Kavitha Puthuri, Kim Tetteh-Dickson, Dr Krishnamurthy, Linda-Gail Bekker, Lori Heise, Lucky Molefe, M.V. Rudrappa, Mahajan Murthy, Mala Ramanathan, Martha Brady, Mdu Mntambo, Mirriam Visser, Mitzy Gafos, Naomi Lince, Naomi Rutenberg, Navendu Shekhar, Ntokozo Madlala, Pamela Norick, Paramita Kundu, Phare Mujinja, B.S. Pradeep, Pretty Kgoadi, Reynold Washington, Robert Hecht, Sanghamitra Iyengar, Sethu Lakshmi, Sikhonjiwe Masilela, Sundari Ravindran, Sunithi Solomon, Sushena Rezapaul, Themba Nodada et Tilly Sears.

Le modèle de transmission de l'infection au VIH à l'échelle de la population utilisé pour le projet a été construit sur les bases d'un modèle existant de transmission communautaire de ce virus développé initialement en 2000 avec le soutien financier du programme commun des Nations Unies sur le VIH/SIDA et le ministère britannique du Développement international. La Campagne mondiale pour des Microbicides avait déjà contribué à l'addition d'un microbicide dans ce modèle et au développement d'une interface conviviale. Dans ce projet, le modèle a fait l'objet de perfectionnements et développements plus poussés afin que des stratégies spécifiquement axées sur l'âge puissent être prises en considération et pour permettre des modifications temporelles de l'utilisation de microbicides.

Les auteurs qui appartiennent à la LSHTM sont également membres du Consortium du programme consacré à la recherche et au renforcement des capacités en matière de santé sexuelle et reproductive et de VIH dans les pays en voie de développement, un groupe de la LSHTM financé par le ministère britannique du Développement international (DFID, pour *Department for International Development*).

Le projet a également bénéficié d'une subvention de la Communauté européenne. Les opinions exprimées dans ce rapport ne doivent en aucune manière être considérées comme le reflet des opinions de l'Union européenne, et elles ne représentent pas nécessairement celles du Partenariat international pour les Microbicides, du DFID ou de la LSHTM.

Cette publication est disponible
en anglais et en espagnol à
www.ipm-microbicides.org

Aucune partie de cette publication ne peut être reproduite, mise en mémoire dans un système de recherche documentaire ni transmise sous quelque forme ou par quelque procédé que ce soit, électronique, mécanique, par photocopie ou autre, sans l'autorisation préalable de l'IPM.



Résumé analytique	4
Introduction	4
Méthodes	4
Résultats	5
Résultats clés tirés des ateliers de travail nationaux et de la réunion consultative d'experts	5
Stratégies d'introduction modélisées en Inde et en Afrique du Sud	6
Résultats sur l'impact des microbicides en Inde	7
Résultats sur l'impact des microbicides en Afrique du Sud	8
Résultats concernant la rentabilité en Inde	9
Résultats concernant la rentabilité en Afrique du Sud	10
Discussion	10
Conclusion	11
Introduction	12
Objectifs du projet	14
Section 1	
Perspectives ouvertes par les ateliers de travail nationaux et les analyses de l'expérience tirée de l'introduction d'autres technologies sanitaires	18
Résultats clés tirés des ateliers de travail nationaux et de la réunion consultative d'experts	18
Résumé et discussion : développement de scénarios d'introduction	22
Section 2	
Modélisation de l'impact des microbicides à l'échelon communautaire	
Introduction dans l'État du Karnataka, au Sud de l'Inde et dans la province du Gauteng, en Afrique du Sud	26
Vue d'ensemble des situations envisagées et ajustements du modèle	28
District de Mysore, Karnataka	28
Vue d'ensemble des données et meilleur ajustement du modèle pour la province du Gauteng, en Afrique du Sud	28
Résultats sur l'impact des microbicides en Inde	29
Impact sur le VIH dans 15 ans en Inde	31
Résultats sur l'impact des microbicides en Afrique du Sud	32
Impact sur le VIH dans 15 ans dans la province du Gauteng, en Afrique du Sud	34
Section 3	
Analyse économique des stratégies de distribution de microbicides	38
Méthodes d'estimation des coûts de délivrance de microbicides	38
Évaluation de la rentabilité	39
Résultats concernant la rentabilité en Inde	40
Résultats concernant la rentabilité en Afrique du Sud	42
Section 4	
Discussion	48
Conclusion	49
Références bibliographiques	50
Annexes	
Disponible sur www.ipm-microbicides.org en cliquant sur « Publications »	

Résumé analytique

Introduction

Des investissements importants ont été consacrés à l'élaboration d'outils de prévention du VIH efficaces pour les femmes. Les microbicides sont des produits expérimentaux que les femmes pourraient appliquer par voie vaginale pour empêcher la transmission sexuelle du VIH. Les études de développement clinique fournissent des indications à l'appui d'un effet préventif des microbicides ; toutefois, leur potentiel ne pourra être réalisé que s'ils sont introduits d'une manière fructueuse et appropriée dans des programmes de prévention du VIH et utilisés efficacement par les femmes et leurs partenaires. Plus de 97 % des personnes qui vivent avec le VIH résident dans des pays à revenu faible, dont 68 % en Afrique sub-saharienne. Les femmes représentent la moitié des personnes vivant avec le VIH/SIDA à l'échelon mondial, et près de 60 pour cent des infections au VIH sont recensées en Afrique sub-saharienne. Atteindre ces femmes et leur ouvrir l'accès aux effets favorables potentiels des microbicides requièrent une planification et la mobilisation en temps opportuns d'un réseau de partenaires et de ressources. Il est nécessaire de répondre à un éventail de questions importantes pour assurer l'approbation future des produits et la réussite de leur introduction : Quel degré d'impact pourrait-il être atteint si un microbicide efficace était ajouté aux mesures préventives en place dans un cadre particulier ? Quand les approvisionnements ou les ressources sont limités, un produit devrait-il être mis à la disposition d'un grand nombre ou seuls des groupes vulnérables spécifiques devraient-ils être ciblés ? Quel est l'impact potentiel probable d'un produit sur la santé publique dans un cadre spécifique ? Cette approche sera-t-elle rentable par comparaison à d'autres programmes d'investissements sanitaires ?

Les modélisations mathématiques et analyses économiques sont des approches qui ont été largement utilisées pour tenter d'éclaircir des questions de politique aussi complexes. Ce rapport présente les résultats d'une étude qui utilise une modélisation épidémiologique et des analyses économiques pour explorer l'impact potentiel et la rentabilité de diverses stratégies d'introduction de microbicides dans le Sud de l'Inde et en Afrique du Sud. Les objectifs plus spécifiques du projet étaient les suivants :

- Estimer l'impact de l'introduction de microbicides sur l'épidémie de VIH dans deux cadres très différents (Sud de l'Inde et région urbaine de l'Afrique du Sud).
- Explorer comment l'impact est lié à l'efficacité et

l'utilisation d'un produit ; à la stratégie d'introduction de microbicides ; au niveau d'acceptation d'un produit, à la rapidité de l'octroi d'une l'homologation et aux restrictions possibles sur la délivrance du produit.

- Exploiter des exercices d'évaluation des dépenses et des études de financement antérieurs pour estimer séparément le total des coûts des différentes stratégies d'introduction de microbicides dans chaque cadre, explorer quelle est la stratégie la plus rentable et examiner si les scénarios de distribution qui ont l'impact le plus marqué sont également les plus rentables.

Méthodes

Des ateliers de travail nationaux ont été mis sur pied en Inde et en Afrique du Sud pour examiner les stratégies possibles pour l'introduction future de produits. Nous avons fait appel à des analyses des données disponibles sur la rapidité de l'introduction de nouvelles technologies sanitaires pour estimer la vitesse probable d'introduction de ces produits. L'analyse des données basées sur la population de chaque pays a servi à produire des estimations du degré d'utilisation des différents services par les femmes dans chaque cadre. Ces estimations ont été utilisées pour développer des scénarios possibles d'introduction dans l'hypothèse où le niveau d'acceptation des nouveaux produits serait faible ou élevé. Le nombre de différentes combinaisons de scénarios qui ont été envisagées a atteint 120 et 156 pour l'Inde et l'Afrique du Sud, respectivement.

Nous avons adapté un modèle épidémiologique existant pour évaluer l'impact de chacune des stratégies d'introduction sur la transmission du VIH en tenant compte de changements temporels dans l'utilisation des produits. L'analyse par modélisation a examiné deux cadres très différents – le District de Mysore, dans l'État du Karnataka au Sud de l'Inde et la province du Gauteng en Afrique du Sud. Nous avons réalisé un paramétrage des modèles dynamiques appariés du VIH pour chaque cadre et ajusté ces modèles en fonction des données spécifiques à la situation locale sur les taux d'infections au VIH et d'autres infections transmises sexuellement.

La population en âge reproductif du District de Mysore est de l'ordre de 1,6 million, dont approximativement 810 000 femmes et 839 000 hommes. Dans cette région, l'épidémie de VIH est largement concentrée dans les groupes les plus vulnérables ; la prévalence du VIH est



voisine de 1 % dans la population générale, alors qu'elle atteint 26 % chez les travailleuses du sexe (TS). Le modèle reproduit étroitement la prévalence du VIH et d'autres IST chez les travailleuses du sexe et leurs clients.

La population en âge reproductif de la province du Gauteng est de l'ordre de 5,7 millions, dont approximativement 2,7 millions de femmes et 2,9 millions d'hommes. Dans cette région, l'épidémie de VIH est généralisée. La prévalence du VIH est voisine de 10,8 % dans la population générale, et 8,2 % d'hommes et 13,3 % de femmes sont porteurs du VIH ; 10,3 % des personnes âgées de 15 – 25 ans et 15,6 % de celles de plus de 25 ans sont infectées. Les estimations de la prévalence du VIH chez les TS ont varié considérablement selon le lieu et l'année de l'étude. Pour ce projet, nous avons utilisé des prévalences comprises entre 40 et 67 %. Là encore, le modèle reproduit la distribution du VIH et d'autres IST dans ce cadre, y compris les différences des taux d'infection en fonction de l'âge et du sexe.

Pour chacune des stratégies de distribution modélisées, nous avons effectué en parallèle une analyse économique pour estimer les coûts de délivrance d'un microbicide. Nous avons développé une fourchette d'estimations du coût unitaire potentiel d'un éventail de produits en collaboration avec des experts dans ce domaine. Comme scénario de base pour l'analyse, nous avons envisagé un produit microbicide qui est utilisé quotidiennement et coûte 0,10 \$. Nous avons également exploré la sensibilité des résultats à différents scénarios en termes de coûts et de niveaux d'utilisation, y compris dans l'hypothèse d'une utilisation quotidienne à coût faible / élevé (0,05 \$ / 1,00 \$) ou d'une utilisation mensuelle à coût faible / élevé (1 \$ / 5 \$), respectivement.

Outre le prix du produit, l'estimation des coûts a également tenu compte des frais associés à la distribution du produit en question. À ces fins, l'intervention a été conceptualisée en tant qu'addition à des services existants. Sur la base d'autres études de financement, les projections des coûts ont également pris en considération les frais en puissance associés à la délivrance d'un produit, par exemple les programmes de formation, le salaire des prestataires, la mise en place de services volontaires de soutien d'aide psychologique, les examens de dépistage du VIH et les campagnes de promotion du produit. Comme il est coutume dans une analyse économique, nous avons appliqué un taux d'escompte de 3 % pour ramener les

coûts et bénéfices futurs à leur valeur actuelle. Nous avons estimé les coûts de distribution du produit dans les différents scénarios en utilisant un modèle de tableur qui lie les projections concernant le nombre annuel de femmes touchées dans les différentes populations (quand approprié) aux estimations des coûts. Nous avons ensuite estimé le montant par infection au VIH prévenue sur 15 ans en utilisant les projections du modèle concernant le taux de prévention des infections au VIH.

Pour déterminer si une stratégie de distribution donnée est « rentable » ou non, il est nécessaire de la comparer à d'autres interventions possibles. Le rapport sur le développement 1993 de la Banque mondiale fournit des valeurs génériques seuils des rapports coûts-efficacité. Après ajustement des figures pour 2008, le seuil de rentabilité est de 1 425 \$ par infection au VIH prévenue en Inde et de 3 005 \$ par infection au VIH prévenue en Afrique du Sud. Toute intervention de prévention des infections au VIH d'un coût moindre est donc qualifiée de « rentable ». Nous avons ensuite utilisé ces valeurs pour évaluer la rentabilité de chaque scénario de distribution.

Résultats

Résultats clés tirés des ateliers de travail nationaux et de la réunion consultative d'experts

Les questions soulevées en Afrique du Sud et en Inde présentent des similarités et des différences. Dans les deux cadres, les femmes sexuellement actives ou mariées ont été identifiées comme un groupe clé dans lequel un ciblage doit être envisagé, encore que le degré avec lequel ces femmes peuvent s'inquiéter d'être à risque de contracter le VIH ait suscité un débat. Les jeunes ont également été identifiés comme un groupe vulnérable dans les deux cadres, et les discussions ont été axées sur tous les jeunes sexuellement actifs en Afrique du Sud et sur les hommes récemment mariés et les femmes non stérilisées en Inde. Le degré auquel il peut se révéler souhaitable ou non de cibler les travailleuses du sexe a également fait l'objet d'une discussion. Cette question a été plus particulièrement débattue en Inde, où les taux d'infections au VIH dans la population générale sont relativement bas. Les délibérations ont permis de conclure que les microbicides peuvent fournir une protection additionnelle durant des relations sexuelles commerciales ou non commerciales, mais elles ont fait ressortir certaines inquiétudes quant à l'impact d'une éventuelle réduction de l'usage de préservatifs masculins suite à l'introduction de microbicides. Indépendamment du

cadre, l'efficacité d'un microbicide a été identifiée comme un facteur central affectant l'acceptabilité du produit et son marché potentiel, encore que les questions relatives aux coûts (notamment si un produit serait gratuit ou non au point de délivrance), au plaisir, à l'accessibilité et à l'efficacité contraceptive aient également été couvertes dans les débats. Les aspects concernant le niveau d'acceptation probable et les exemples d'introduction réussie d'un produit ont varié d'un cadre à l'autre.

Des réunions consultatives regroupant un éventail international d'experts dans le domaine des microbicides a également contribué à développer des scénarios de distribution des produits sur des bases informées. Certains faits importants sont ressortis des discussions : tout d'abord, l'homologation d'un produit par les mécanismes réglementaires locaux peut prendre un certain temps ; ensuite, et même après qu'un produit ait été approuvé, il convient de tenir compte de la rapidité potentielle et de la probabilité pour qu'il passe du stade de disponibilité à celui de prescription par les agents de santé et finalement à une distribution par des méthodes à plus vaste échelle.

Les scénarios envisagés

Sur la base des analyses et des recommandations des participants aux ateliers de travail, nous sommes parvenus à une entente sur les aspects suivants : niveaux d'efficacité et régularité d'utilisation des microbicides, approches possibles en termes de ciblage et stratégies et délais probables pour l'introduction, comme illustrés aux tableaux qui suivent.

Efficacité et régularité d'utilisation des microbicides : (Combinaisons convenues à utiliser dans les scénarios)

VIH – efficacité par acte sexuel	Pourcentage d'actes sexuels protégés (Régularité d'utilisation)
Basse – 35 %	Modérée – 50 %
Basse – 35 %	Élevée – 80 %
Intermédiaire – 60 %	Modérée – 50 %
Intermédiaire – 60 %	Élevée – 80 %
Élevée – 85 %	Modérée – 50 %
Élevée – 85 %	Élevée – 80 %

Pour cette analyse, nous avons envisagé un microbicide conférant une protection à des femmes qui ne sont pas infectées par le VIH seulement. Dans chaque cadre, nous avons comparé six combinaisons de l'efficacité (basse, intermédiaire ou élevée) par acte sexuel et de la régularité d'utilisation (modérée ou élevée) pour une gamme d'approches en matière de ciblage et de stratégies d'introduction.

Stratégies d'introduction modélisées en Inde et en Afrique du Sud

Dans le Sud de l'Inde, nous avons comparé une distribution à l'échelle de la population à un accès plus limité axé sur les travailleuses du sexe par l'intermédiaire de programmes d'assistance à ce groupe. Dans la région urbaine d'Afrique du Sud, nous avons comparé trois scénarios de distribution : distribution dans la population seulement ; distribution dans la population avec plus grande couverture des jeunes ; et distribution dans la population avec plus grande couverture des travailleuses du sexe.

Région urbaine du Sud de l'Inde

1. Distribution à l'échelle de la population à toutes les femmes sexuellement actives
2. Accès plus limité axé sur les travailleuses du sexe (TS) par l'intermédiaire de programmes d'assistance à ce groupe.

Région urbaine d'Afrique du Sud

1. Distribution dans la population à toutes les femmes sexuellement actives
2. Distribution dans la population avec plus grande couverture des jeunes 3 ans après l'homologation
3. Distribution dans la population avec plus grande couverture des TS par l'intermédiaire de programmes d'assistance à ce groupe

Phases d'introduction d'un produit

Nous avons établi qu'un produit ne serait pas disponible à vaste échelle immédiatement, et que l'introduction d'un produit ferait plutôt intervenir plusieurs phases. Nous avons présumé qu'un produit pour lequel l'homologation réglementaire est en suspens serait disponible à une échelle limitée aux participants à des essais. Deux possibilités ont été comparées en ce qui concerne la vitesse à laquelle l'homologation peut être octroyée – un scénario lent prenant trois ans et un scénario rapide prenant un an.



La phase suivante de l'introduction d'un produit a été conceptualisée en tant que période de disponibilité restreinte, où l'accès serait offert aux femmes séronégatives au VIH par l'intermédiaire des services de santé publique. La couverture dépendrait du degré d'accès à ces services par les femmes. À plus long terme (trois ans aux fins de l'analyse), nous avons présumé que certains

Résultats sur l'impact des microbicides en Inde

Parmi les 120 différents scénarios de distribution modélisés dans l'analyse pour l'Inde, le scénario à l'impact le plus marqué (« optimal ») a été celui d'un produit de haute efficacité (85 %) qui reçoit une homologation réglementaire rapidement (1 an) et dont la distribution est ensuite axée sur les TS, en conjonction avec une transition relativement

Paramétrage des stades d'introduction d'un produit dans une région urbaine d'Inde et d'Afrique du Sud

Stade	Inde	Afrique du Sud
Homologation réglementaire & autorisation de mise sur le marché : produit disponible à une échelle limitée aux participants à des essais.	Jusqu'à 1 % des TS ont accès à des microbicides Scénario lent – 3 ans. Scénario rapide – 1 an	Jusqu'à 0,1 % des femmes de la population générale ont accès à des microbicides Scénario lent – 3 ans. Scénario rapide – 1 an
Délivrance restreinte pendant 3 ans : produit disponible uniquement sur ordonnance par l'intermédiaire des services de santé publique	34 % de la population générale a accès à des services de santé publique 68 % des TS ont accès à des services de santé publique	50 % de la population générale a accès à des services de santé publique 70 % des jeunes (3 ans après l'homologation) ont accès à des services de santé publique 70 % des TS (3 ans après l'homologation) ont accès à des services de santé publique
Délivrance éventuellement sans restriction (par ex. supermarchés, magasins, agences de commercialisation sociale, médecins généralistes, pharmacies)	Couverture 10 ans après l'homologation : Population générale : Basse – 3 % Intermédiaire – 15 % Élevée – 30 % TS : Basse – 30 % Élevée – 80 %	Couverture 10 ans après l'homologation : Population générale / jeunes : Basse – 3 % Intermédiaire – 15 % Élevée – 30 % TS : Basse – 30 % Élevée – 80 %
Saturation du marché réalisable	Niveaux du plateau de la distribution	

produits pourraient devenir plus largement disponibles par d'autres filières.

Ceci nous a conduit à envisager 120 et 156 différentes combinaisons de scénarios pour l'Inde et l'Afrique du Sud, respectivement.

rapide d'un programme d'introduction du microbicide avec distribution restreinte à un programme de distribution non restreinte (3 ans après l'homologation) évoluant vers un niveau d'acceptation important (80 % 10 ans après l'homologation) et une régularité d'utilisation élevée (80 %).

Le modèle a permis de prédire que 91 000 infections au VIH environ se développeraient sur 15 ans en l'absence de l'introduction de microbicides ou d'autres interventions nouvelles. Dans le scénario à l'impact le plus marqué, le modèle a indiqué que 17 390 (extrêmes : 6 638 – 28 672) infections au VIH seraient prévenues sur 15 ans. Neuf des dix scénarios classés en tête ont fait intervenir une distribution de microbicides axée sur les travailleuses du sexe et leurs clients. L'importance de ce ciblage est en effet telle que même dans le scénario le plus efficace de ceux

Cet impact global est le reflet de la situation à laquelle il est réaliste de s'attendre si la distribution du produit est augmentée progressivement. Dans les dix scénarios classés en tête, l'impact durant l'année finale représente en moyenne 2,4 fois environ le nombre moyen d'infections au VIH prévenues chaque année au cours des 15 années de l'intervention. Après 15 ans, le meilleur ajustement du modèle prévoit une réduction relative de l'incidence par personne susceptible de contracter l'infection qui atteint 49 % dans la population globale et 70 % quand les TS seulement sont prises en considération.

Les 10 scénarios classés en tête en matière d'impact en Inde à l'analyse qui utilise le meilleur ajustement du modèle

Scénario de distribution	Infections prévenues	Infections prévenues / 100 000 habitants	Pourcentage par rapport au scénario optimal
TS en priorité – tous les autres facteurs étant optimaux	17 390	1 054	100 %
TS en priorité mais distribution maintenue restreinte	12 560	762	72 %
TS en priorité mais homologation lente	12 095	733	70 %
TS en priorité mais efficacité intermédiaire	12 015	728	69 %
TS en priorité mais régularité d'utilisation modérée	10 564	641	61 %
TS en priorité mais distribution maintenue restreinte ET homologation lente	8 965	544	52 %
TS en priorité mais distribution maintenue restreinte ET efficacité intermédiaire	8 701	528	50 %
TS en priorité mais homologation lente ET efficacité intermédiaire	8 368	507	48 %
TS en priorité mais distribution maintenue restreinte ET régularité d'utilisation modérée	7 661	464	44 %
Population générale – tous les autres facteurs étant optimaux	7 415	450	43 %

qui utilisent une distribution générale, un grand nombre des infections prévenues ont été recensées chez les TS et leurs clients (69 % des infections prévenues chez des hommes l'ont été chez des clients et 38 % des infections prévenues chez des femmes l'ont été chez des TS). Les quatre scénarios suivants en termes d'impact sont étroitement apparentés au scénario optimal et comporte un aspect seulement qui n'est pas idéal. Une diminution de l'efficacité par acte sexuel du niveau élevé (85 %) au niveau bas (35 %) va de pair avec une réduction de l'impact projeté à 39 % de l'impact du scénario optimal.

Résultats sur l'impact des microbicides en Afrique du Sud

Parmi les 156 différents scénarios de distribution modélisés dans l'analyse pour l'Afrique du Sud, le scénario à l'impact le plus marqué (« optimal ») a été celui d'un produit qui reçoit une homologation réglementaire rapidement (1 an) et qui est ensuite distribué dans la population générale et aux TS. Le modèle a permis de prédire que près de 2,5 millions d'infections au VIH se développeraient sur 15 ans en l'absence de l'introduction de microbicides ou d'autres interventions nouvelles. Dans le scénario à l'impact le plus marqué, le modèle a indiqué que 167 223 (extrêmes :



143 255 – 193 381) infections au VIH seraient prévenues sur 15 ans, ce qui équivaut à 2 930 infections aux VIH prévenues par 100 000 habitants¹. Cet impact global est le reflet de la situation à laquelle on pourrait s'attendre si la distribution du produit est augmentée progressivement. Après 15 ans et pour les dix scénarios en tête, le nombre d'infections au VIH prévenues par 100 000 habitants est en moyenne deux fois plus élevé que le nombre moyen d'infections au VIH prévenues chaque année durant la période de 15 ans. Le scénario optimal en termes d'efficacité a produit une réduction de 15 % de l'incidence par personne susceptible de contracter l'infection après 15 ans.

Bien qu'une augmentation de la couverture des travailleuses du sexe soit associée à une amélioration de l'impact, le modèle suggère néanmoins qu'une stratégie de distribution dans la population générale pourrait également avoir un impact important. Parmi les scénarios qui font intervenir une distribution générale et une plus grande

couverture des jeunes (chez lesquels il était présumé que la délivrance demeurerait restreinte), le scénario à l'impact le plus marqué s'est classé au 11^e rang parmi les 156 envisagés.

Il est intéressant de juxtaposer ces observations à celles dérivées de l'analyse pour l'Inde. Les projections indiquent que bien que l'impact des microbicides sur le nombre d'infections au VIH prévenues par 100 000 habitants soit plus élevé, le pourcentage de réduction de l'incidence du VIH est plus bas en Afrique du Sud qu'en Inde. Ces observations concordent avec les projections modélisées de l'impact d'autres interventions de prévention du VIH dans des différentes situations épidémiologiques.

Résultats concernant la rentabilité en Inde

Toutes les stratégies envisagées seraient considérées comme rentables dans un scénario de base qui présume qu'un produit microbicide est utilisé quotidiennement et coûte 0,10 \$, le seuil étant de 1 425 \$ par infection au VIH prévenue en Inde quand

Les 10 scénarios classés en tête en matière d'impact en Afrique du Sud à l'analyse qui utilise le meilleur ajustement du modèle

Scénario de distribution	Infections prévenues	Infections prévenues / 100 000 habitants	Pourcentage par rapport au scénario optimal
Population générale + TS en priorité – tous les autres facteurs étant optimaux	167 223	2 930	100 %
Population générale – tous les autres facteurs étant optimaux	130 444	2 286	78 %
Population générale + TS en priorité mais homologation lente	124 333	2 179	74 %
Population générale + TS en priorité mais efficacité intermédiaire	115 392	2 022	69 %
Population générale + TS en priorité mais régularité d'utilisation modérée	101 544	1 779	61 %
Population générale + TS en priorité mais distribution maintenue restreinte	98 110	1 719	59 %
Population générale, mais homologation lente	97 887	1 715	59 %
Population générale, mais efficacité intermédiaire	90 973	1 594	54 %
Population générale + TS en priorité mais homologation lente ET efficacité intermédiaire	86 089	1 508	51 %
Population générale, mais régularité d'utilisation modérée	80 281	1 407	48 %

1. Les limites de confiance ont été estimées en prédisant l'impact pour tous les ajustements du modèle et en rapportant la plage étendue à 95 % de ces ajustements.

les rapports coûts-efficacité non actualisés sont appliqués. Quand un taux d'escompte de 3 % est appliqué aux valeurs, les cinq scénarios classés en tête sont rentables et les cinq suivants sont proches de l'être. Par rapport aux seuils acceptés, un scénario qui utilise une distribution dans la population générale s'est révélé rentable.

Nous avons examiné comment les coûts et la rentabilité du scénario optimal peuvent varier avec le prix du microbicide ou si le produit peut être utilisé une fois par mois. Comme nous pouvions nous y attendre, cet exercice a montré que l'approche la plus rentable fait appel à un produit à administration mensuelle relativement bon marché, tandis que la rentabilité de la délivrance d'un produit diminue considérablement avec un microbicide à coût unitaire plus élevé.

Résultats concernant la rentabilité en Afrique du Sud

Parmi les 156 scénarios modélisés, 40 se sont révélés rentables au seuil de 3 005 \$ par infection au VIH prévenue. Parmi ceux-ci, 24 correspondaient à des scénarios d'interventions combinées dans la population générale et chez les TS, 10 à des scénarios d'interventions dans la population générale seulement (y compris une délivrance par l'intermédiaire de filières non médicales), deux à des scénarios d'interventions combinées dans la population et chez les jeunes et quatre à des scénarios d'interventions dans la population générale par l'intermédiaire des services de santé.

Une réduction de moitié du prix d'un microbicide irait de pair avec une diminution de 19 % du coût par infection au VIH prévenue. Une augmentation à 1,00 \$ compromettrait gravement le rapport coûts-efficacité d'un microbicide, la valeur de 6 563 \$ par infection au VIH prévenue qui est dans ce cas atteinte dépassant nettement les valeurs seuils actuelles. L'utilisation d'un produit à administration mensuelle coûtant 0,10 \$ entraînerait une diminution de 36 % du coût par infection au VIH prévenue. Même au prix de 0,10 \$, les coûts demeureraient plus bas avec un produit à administration mensuelle puisque le coût par infection au VIH prévenue serait diminué de 25 %. Dans les scénarios classés en tête, un produit à administration mensuelle coûtant 5,00 \$ par mois serait rentable quand un taux d'escompte de 3 % est appliqué aux valeurs.

Discussion

Après des consultations approfondies, nous avons envisagé dans notre analyse un éventail de scénarios d'introduction possibles dans une région urbaine du Sud de l'Inde et une région urbaine d'Afrique du Sud, le but étant d'identifier des

stratégies optimales pour introduire un produit. Les résultats ont indiqué que différentes approches et rapidités de délivrance peuvent aboutir à une disparité des niveaux d'impact – qui vont de décevants à impressionnants. Nos observations illustrent l'ampleur à laquelle l'impact d'un produit est influencé non seulement par les caractéristiques de ce produit, mais aussi par la rapidité de son introduction et par les restrictions imposées sur sa distribution. En pratique, la couverture globale d'un produit dépend essentiellement de l'accès de la population visée aux mécanismes de distribution. Des stratégies basées sur la population qui s'étendent au-delà d'une délivrance par des services de santé peuvent sembler idéales. En pratique toutefois, la mise en place de ces stratégies peut prendre plusieurs années – l'introduction initiale étant probablement restreinte à une délivrance sur ordonnance seulement, notamment dans le cas de produits à base d'ARV.

Prises en considération isolément, les projections de la modélisation donnent des indications sur les méthodes de distribution susceptibles d'avoir l'impact le plus marqué sur la transmission du VIH. Dans les deux cadres, ces projections illustrent l'importance en puissance d'un microbicide et combien il est urgent d'assurer la distribution de produits sûrs et efficaces aussi rapidement et à une échelle aussi vaste que possible. Elles confirment également qu'il est important de veiller à ce que des microbicides soient utilisés par ceux qui sont les plus vulnérables à l'infection au VIH dans un cadre d'épidémie de VIH concentrée comme généralisée, et à ce que les travailleuses du sexe aient accès à des microbicides. Toutefois, le défi est de parer à toute stigmatisation ultérieure du produit, qui pourrait limiter son utilisation potentielle durant des relations sexuelles non commerciales, y compris les relations entre des travailleuses du sexe et leurs partenaires sexuels non commerciaux. Les analyses complémentaires des rapports coûts-efficacité ont permis d'identifier un éventail de scénarios plausibles dans lesquels la distribution d'un microbicide pourrait se révéler hautement rentable dans les deux cadres examinés.

Dans l'ensemble, nos résultats montrent que les microbicides représenteront probablement une addition importante à l'arsenal des options préventives disponibles à l'heure actuelle dans des situations épidémiques à la fois établies et généralisées. Le succès et l'utilisation efficace des ressources dépendent de la prise rapide de décisions informées en matière de distribution. Les données disponibles sur les taux de distribution de contraceptifs devraient servir de points de référence de ce qui est au minimum réalisable.



Nous ne devons pas perdre de vue la réalité épidémiologique dans différentes situations et ses implications dans l'identification des priorités pour l'introduction de microbicides. Les attentes doivent être réalistes en termes de défis et d'obstacles probables, mais aussi suffisamment visionnaires pour que la barre ne soit pas fixée à un niveau trop bas. En définitive, le succès dans le domaine des microbicides dépend non seulement de l'identification d'un produit utile, mais aussi de la capacité à rendre les systèmes en place et organismes financiers et politiques en mesure de promouvoir son approbation rapide et son introduction efficace.

Conclusion

Notre modélisation épidémiologique nous permet de conclure que, dans un cadre épidémiologique spécifique, les microbicides pourraient conduire à des réductions significatives et rentables de l'incidence de nouvelles infections au VIH et qu'ils représentent probablement une addition importante à l'arsenal des combinaisons préventives dont nous disposons à l'heure actuelle. Pour exploiter au maximum le potentiel protecteur de ces produits, il sera important de veiller à ce que les microbicides soient accessibles et utilisés par ceux qui sont les plus vulnérables à l'infection au VIH dans un cadre épidémie de VIH concentrée comme généralisée, y compris aux travailleuses du sexe.

Indépendamment du cadre, l'efficacité probable d'un microbicide contre le VIH a été identifiée comme un facteur central affectant l'acceptabilité du produit et son marché potentiel, encore que les questions relatives aux coûts (notamment si un produit serait gratuit ou non au point de délivrance), au plaisir, à l'accessibilité et à l'efficacité contraceptive aient également une importance.

Outre l'efficacité préventive du microbicide et sa facilité d'emploi par les femmes, les stratégies de distribution et la vitesse à laquelle le produit est introduit et adopté détermineront l'impact de cette nouvelle technologie préventive potentielle sur l'épidémie de VIH.

Cette analyse aide à comprendre les interrelations entre les divers paramètres que sont les caractéristiques du produit, sa disponibilité et son utilisation, et elle peut guider l'optimisation des stratégies d'introduction d'un produit en identifiant des scénarios qui associent impact préventif et rentabilité. L'impact préventif possible des microbicides sur l'épidémie de VIH justifie les investissements consacrés à cette nouvelle approche prophylactique, et nous sensibilise aux besoins futurs en matière de planification soignée et prospective de la mise en œuvre d'initiatives.

Introduction

L'infection au VIH/le SIDA a fait un nombre considérable de victimes au cours des 25 dernières années. Quelque 60 millions d'hommes, de femmes et d'enfants ont été infectés, et près de 25 millions de personnes sont mortes [1]. Le fardeau du VIH demeure largement concentré en Afrique sub-saharienne, bien que l'épidémie sévisse également en Asie et dans certaines régions de l'Amérique Latine, sans épargner l'Europe et l'Amérique du Nord.

Toutefois, ces chiffres masquent des accomplissements importants. Des centaines de millions de dollars en ressources ont été mobilisés à l'échelon mondial pour combattre l'épidémie de VIH. Les traitements antirétroviraux (ARV) efficaces qui ont été développés peuvent réduire rapidement la morbidité du VIH et améliorer spectaculairement l'espérance de vie. Des cibles ambitieuses, à savoir fournir un traitement contre le SIDA à 3 millions de personnes, ont été atteintes, contrecarrant les craintes quant à la faisabilité d'une expansion progressive du traitement dans le monde en voie de développement. Des mesures de prévention ont été introduites à une échelle qui a conduit à des réductions notables de la propagation du VIH dans la population de pays tels que la Thaïlande et l'Ouganda. Des médicaments peu onéreux et simples sont maintenant disponibles qui réduisent le risque de transmission materno-fœtale du VIH.

Cependant, de nombreuses lacunes persistent dans la réponse globale au VIH/SIDA. Une infection au VIH est recensée chez un nombre disproportionné de femmes. Pourtant la plupart des options préventives demeurent axées sur une maîtrise de la transmission du virus chez les hommes par des mesures qui comprennent une circoncision masculine et l'utilisation de préservatifs masculins. Les inégalités liées au sexe et aux relations de pouvoir peuvent souvent limiter à quel degré les filles et les femmes peuvent négocier des pratiques sexuelles plus sûres avec leurs partenaires. Le préservatif féminin représente une addition importante, mais son utilisation demeure à ce jour restreinte.

Face à cette vulnérabilité, des investissements importants ont été consacrés à l'élaboration d'outils de prévention du VIH efficaces pour les femmes, y compris

des microbicides. Les microbicides sont des produits expérimentaux que les femmes peuvent appliquer par voie vaginale pour empêcher la transmission sexuelle du VIH. Ils sont à l'heure actuelle produits sous des formes diverses, y compris en gels, films, comprimés vaginaux et anneaux vaginaux [2]. Plusieurs microbicides de première génération ont été ou sont actuellement testés dans des essais cliniques de Phase III. Ces produits de première génération sont des composés non spécifiques qui agissent en se liant électrostatiquement au virus et en empêchant son interaction avec ses cellules cibles dans le vagin (c.-à-d. des inhibiteurs d'entrée tels que des polyanions) [3]. Tous ces composés se présentent sous la forme de gels translucides conçus pour être appliqués par voie vaginale immédiatement avant un rapport sexuel (ils sont donc « dépendants du coût »). À ce jour, aucun des produits de première génération ne s'est montré efficace².

Des microbicides de la prochaine génération sont maintenant en développement. Ils consistent principalement en des produits à base d'antirétroviraux (ARV) qui visent spécifiquement le VIH, que ce soit en dehors ou à l'intérieur des cellules qu'il infecte. Ces composés comprennent des inhibiteurs de la transcriptase inverse, des inhibiteurs d'entrée et des inhibiteurs des récepteurs aux chimiokines [4]. Des études menées à l'heure actuelle sur ces médicaments candidats utilisent des schémas posologiques qui ne sont pas dépendants du coût.

Il est important de souligner que les microbicides sont conçus non pas pour remplacer d'autres stratégies préventives, mais en complément d'options existantes et pour accroître l'efficacité préventive globale contre le VIH. Ils offrent en outre la possibilité de combler certaines lacunes actuelles en matière de prévention. Par exemple, l'abstinence n'est pas une option viable pour les femmes qui sont mariées ou souhaitent devenir enceintes, ni pour les victimes de sexe coercitif. En outre, la fidélité au sein d'une relation monogame ne protège pas une femme d'une exposition au VIH si son partenaire est adultère. En fait, dans de nombreux pays, le fait d'être une femme mariée et monogame est l'un des facteurs de risque de contracter l'infection au VIH le plus élevé [5]. Bien que l'usage régulier

2. À la date de la rédaction de ce rapport, deux essais sont en cours sur des médicaments candidats de première génération (PRO2000 et. Buffergel). La finalisation des essais et la présentation des résultats sont prévues pour 2009.



de préservatifs masculins ou féminins soit hautement efficace dans la prévention de l'infection [6-8], les femmes de nombreux pays en voie de développement sont dans l'incapacité d'insister pour que leur partenaire porte un condom [9]. L'aptitude d'une femme à procréer est par ailleurs souvent critique à son statut au sein de son mariage et de la société [10], et ni l'abstinence, ni l'utilisation de préservatifs ne représentent de ce fait une option viable.

Les études de développement clinique fournissent des indications à l'appui d'un effet préventif des microbicides ; toutefois, pour que leur potentiel puisse être réalisé, il est essentiel que ces composés soient introduits d'une manière fructueuse et appropriée dans des programmes de prévention du VIH et utilisés efficacement par les femmes et leurs partenaires. Plus de 97 % des personnes qui vivent avec le VIH résident dans des pays à revenu faible, dont 68 % en Afrique sub-saharienne. Les femmes représentent la moitié des personnes vivant avec le VIH/SIDA à l'échelon mondial, et près de 60 pour cent des infections au VIH sont recensées en Afrique sub-saharienne [11]. Atteindre ces femmes nécessitera une planification et la mobilisation en temps opportuns d'un réseau de partenaires et de ressources. Il faudra que les microbicides soient disponibles en des quantités suffisantes pour répondre à la demande, accessibles sur le plan géographique en des points de distribution appropriés, acceptables pour les femmes (et les décideurs politiques et professionnels de la santé) et d'un prix abordable (pour l'utilisateur final comme pour ceux qui financent cette utilisation). À titre de comparaison, il est estimé que 20 % seulement des personnes qui vivent dans des pays en voie de développement ont à l'heure actuelle accès à des services de prévention du VIH [12].

Plusieurs questions importantes sont à soulever en ce qui concerne l'homologation et l'introduction futures de produits : Quel degré d'impact pourrait-il être atteint si un microbicide efficace était ajouté aux mesures préventives en place dans un cadre particulier ? Quand les approvisionnements ou les ressources sont limités, un produit devrait-il être disponible à vaste échelle ? Les programmes devraient-ils être concentrés sur des groupes vulnérables spécifiques ? D'autres questions importantes se rapportent à l'impact potentiel d'un produit sur la santé publique dans un cadre spécifique : l'approche est-elle abordable sur le plan financier et rentable par comparaison à d'autres domaines possibles d'utilisation des

investissements sanitaires ? Des modèles épidémiologiques et mathématiques peuvent contribuer à fournir des réponses à des questions de politique aussi complexes.

Des modélisations mathématiques épidémiologiques ont été largement utilisées pour prévoir les trajectoires épidémiques futures de maladies infectieuses et pour estimer l'impact d'interventions. Dans le domaine du VIH, des modèles mathématiques ont servi à examiner l'effet de différentes formes d'intervention, y compris de l'expansion progressive de la circoncision masculine [13-18] et de la disponibilité d'ARV à vaste échelle [19, 20], ainsi que l'impact de divers types de changements comportementaux [21, 22]. Cette modélisation a envisagé la mise en œuvre d'interventions spécifiques dans un cadre particulier ou l'introduction de types multiples d'interventions simultanément dans de nombreux pays [28].

Une modélisation mathématique a également été utilisée pour explorer l'impact potentiel de différentes nouvelles technologies de prévention du VIH, y compris d'un diagnostic rapide des IST, de vaccins contre le SIDA, du traitement antiherpétique et des microbicides [23-27]. En ce qui concerne les microbicides, la modélisation a examiné l'impact potentiel de microbicides à propriétés différentes et tenté d'identifier les seuils potentiels de niveaux d'abandon des préservatifs (un problème qui pourrait être observé suite à l'introduction de ces composés) qui ne sont pas associés à un risque d'augmentation de l'incidence d'infection au VIH [23-27]. La modélisation épidémiologique a été employée pour examiner à la fois l'impact de produits similaires utilisés dans différents cadres épidémiologiques et l'impact d'une introduction à vaste échelle de microbicides dans de nombreux pays simultanément.

De même, des analyses économiques sont de plus en plus utilisées pour guider les investissements sanitaires. Dans le domaine du VIH, plusieurs enquêtes ont tenté de classer différentes formes de prévention du VIH en fonction de leur rentabilité dans divers cadres et de comparer les rapports coûts-efficacité de certaines des interventions possibles [21, 22, 31-33]. Ces enquêtes ont communément indiqué que le rapport coûts-efficacité de toute intervention dépend hautement du contexte épidémiologique, et qu'une prévention ciblée est plus rentable dans un cadre où l'épidémie est concentrée [34].

En dépit de l'utilisation de longue date de modèles mathématiques et d'analyses économiques pour guider les

décisions et débats en matière de politique sur de nouvelles technologies de prévention du VIH, les travaux antérieurs pourraient être améliorés. Quelques uns seulement des modèles qui ont examiné l'introduction d'un produit ont explicitement incorporé une augmentation progressive de la couverture de l'intervention avec le temps [13-15], une caractéristique essentielle pour que toute estimation soit réaliste. Dans les modélisations antérieures, le paramétrage n'a pas toujours été clairement adapté à un cadre particulier et le contexte dans lequel les conclusions s'appliquent n'est pas nécessairement évident. Certaines estimations des coûts sont principalement concentrées sur les coûts unitaires des technologies et ne prennent pas en considération les frais accessoires nécessaires à la mise en œuvre efficace d'une technologie particulière. En outre, la plupart des modèles antérieurs concernant les microbicides ont présumé que ces composés offrent le même niveau de protection chez les hommes et les femmes [23-27], une hypothèse qui n'est pourtant peut-être pas vérifiée. Les essais de Phase III sur des microbicides sont conçus pour mesurer l'impact de l'utilisation d'un composé de ce type sur le risque de transmission du VIH à des femmes séronégatives au virus, et la supposition selon laquelle un microbicide offrira une protection directe aux femmes seulement est peut-être plus appropriée.

En conséquence, et bien que la modélisation épidémiologique et les analyses économiques soient deux outils utiles, il est important que les recherches de ce type essaient dans la mesure du possible de prendre en considération des options décisionnelles et scénarios réalistes et que le paramétrage reflète des situations épidémiologiques spécifiques.

Objectifs du projet

Ce rapport présente les résultats d'une étude qui utilise des analyses épidémiologiques et économiques pour explorer l'impact potentiel et la rentabilité de diverses stratégies d'introduction de microbicides dans le Sud de l'Inde et en Afrique du Sud. Les objectifs plus spécifiques du projet sont les suivants :

1. Estimer l'impact de l'introduction de microbicides à action préventive sur l'incidence et la prévalence de l'infection au VIH dans deux cadres très différents (Sud de l'Inde et région urbaine de l'Afrique du Sud)
2. Explorer comment l'impact est lié à :
 - l'efficacité du produit
 - la rapidité avec laquelle le produit est homologué
 - les éventuelles restrictions sur la délivrance du produit
 - la stratégie d'introduction du microbicide (c.-à-d. par l'intermédiaire des services de santé publique ou par des filières du secteur privé)
 - le niveau d'acceptation
 - la régularité d'utilisation.
3. Exploiter des exercices d'évaluation des dépenses et des études de financement antérieurs pour estimer séparément le total des coûts des différentes stratégies d'introduction de microbicides dans chaque cadre, explorer quelle est la stratégie la plus rentable et examiner si les scénarios de distribution qui ont l'impact le plus marqué sont également les plus rentables.

Le projet comporte plusieurs composants complémentaires et parallèles qui sont canalisées dans la modélisation et l'analyse économique finales (Figure 1.1).

Des ateliers de travail nationaux ont été organisés en Inde et en Afrique du Sud pour discuter des stratégies d'introduction probables de produits futurs, y compris des éventuels groupes cibles si les ressources sont limitées. Les discussions ont également porté sur les stratégies probables d'introduction de microbicides, cadres clés, perspectives et obstacles spécifiques, et sur l'identification d'exemples de succès de l'introduction de produits.

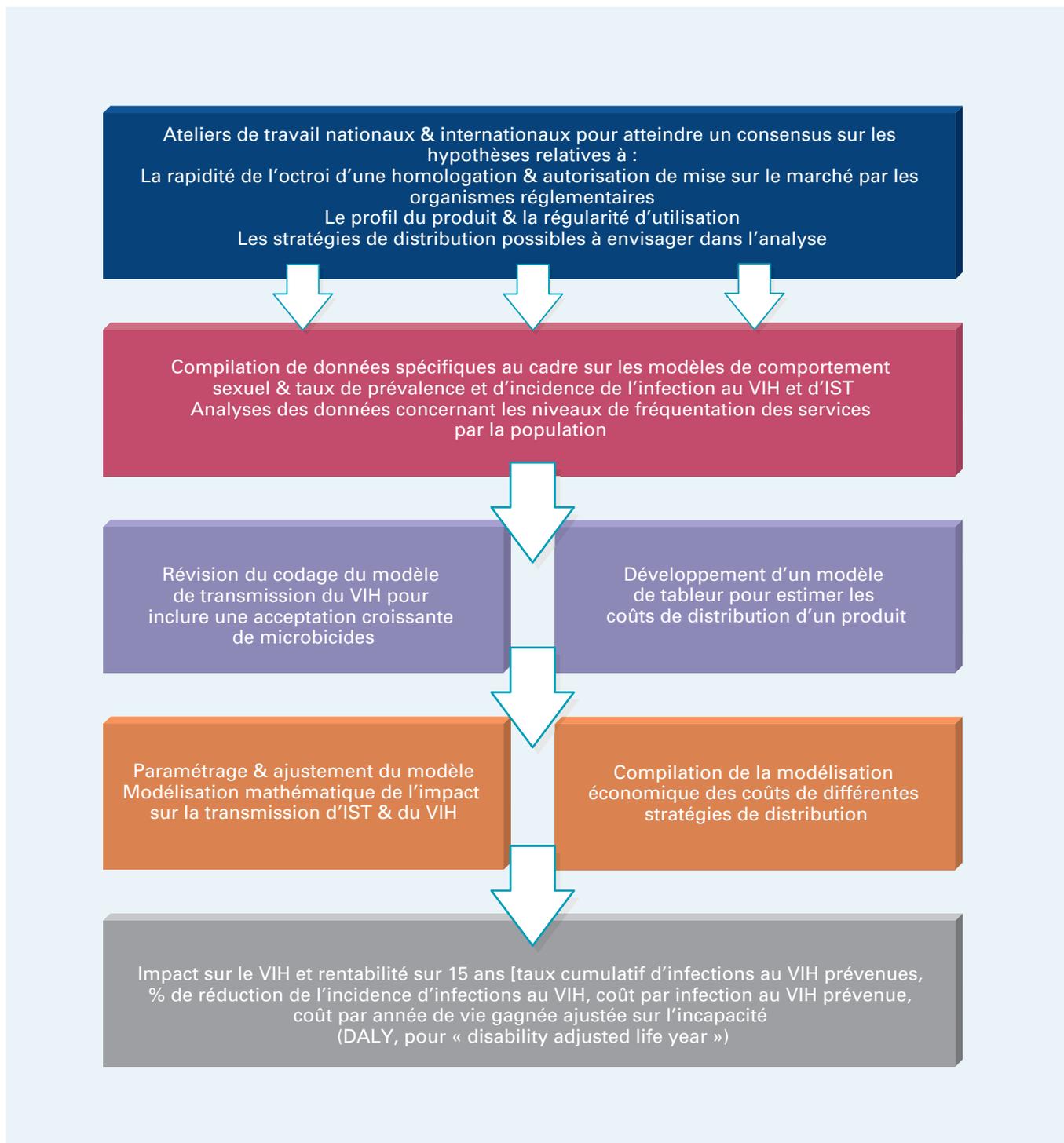
Des analyses des données disponibles sur la rapidité de l'introduction³ de nouvelles technologies sanitaires ont également été effectuées. L'analyse des données basées sur la population de régions urbaines et rurales de chaque pays a servi à produire des estimations, dans chaque cadre, du degré d'utilisation des différents services par les femmes en âge de procréer.

Nous avons utilisé ces chiffres, en combinaison avec l'information tirée de la littérature et des ateliers de travail

3. Ce terme et « niveau d'acceptation » sont utilisés de manière interchangeable dans l'ensemble de ce document.



Figure 1.1 : Activités liées au projet



nationaux, pour développer des scénarios d'introduction potentiellement réalisables (en présumant dans chaque cas une situation où le niveau d'acceptation est bas et une situation où ce niveau est élevé). Le nombre de différentes combinaisons de scénarios d'introduction qui ont été envisagées a atteint 120 et 156 pour l'Inde et l'Afrique du Sud, respectivement.

Nous avons adapté un modèle épidémiologique existant pour qu'il soit possible de l'utiliser pour évaluer l'impact de différentes stratégies d'introduction de microbicides sur l'épidémie de VIH. Les aspects clés nouveaux de ce modèle étaient l'inclusion d'une structure explicite selon l'âge des habitants et la possibilité de changer dans le modèle les niveaux de couverture par les microbicides avec le temps. Nous pouvons ainsi prendre en considération des stratégies visant des tranches d'âges spécifiques dans l'analyse par modélisation et inclure des projections sur la manière dont l'impact d'un microbicide peut être affecté par des délais dans l'introduction du produit ou par une acceptation lente du produit.

Nous avons réalisé un paramétrage du modèle mathématique pour un cadre urbain d'Afrique du Sud (province du Gauteng)⁴ et pour un cadre urbain du Sud de l'Inde (District de Mysore, État de Karnataka) et ajusté ces modèles en fonction des données spécifiques à la situation locale sur la prévalence de l'infection au VIH et d'autres infections transmises sexuellement (IST). Dans chaque cadre, nous avons utilisé le modèle pour reproduire l'impact potentiel de différents scénarios d'introduction d'un microbicide et pour identifier les scénarios qui ont la plus grande portée.

Nous avons effectué en parallèle des analyses économiques pour estimer les coûts de chaque scénario. Nous avons préparé une modélisation des coûts des différentes stratégies de distribution envisagées en utilisant une gamme de suppositions sur le coût unitaire potentiel de l'introduction d'un microbicide et en exploitant les données disponibles sur les coûts de diverses activités qui peuvent être associées à la délivrance d'un produit. Ces projections ont donc inclus non seulement les coûts

du produit lui-même, mais aussi les frais associés à la formation des personnes chargées de le délivrer, aux horaires du personnel mis en jeu dans les communications interpersonnelles sur l'usage du produit, aux services de conseil et de dépistage volontaire (CDV) permettant de vérifier que les utilisateurs sont séronégatifs au VIH et aux campagnes médiatiques de masse menées pour sensibiliser les communautés au fait qu'une nouvelle technologie préventive est disponible. Nous avons ensuite utilisé cette information en combinaison avec les projections du modèle de l'impact sur le VIH pour estimer les coûts potentiels et la rentabilité de différentes stratégies de distribution.

Ce rapport résume les résultats clés et implications décisionnelles de cette recherche. La Section 1 présente les principales questions qui ont émergé des ateliers de travail consultatifs nationaux et internationaux organisés en Inde et en Afrique du Sud⁵ et les résultats sur le taux probable d'acceptation et de couverture obtenus à l'analyse détaillée des leçons tirées de l'introduction d'autres technologies de santé reproductive.

Nous avons utilisé les résultats pour développer un éventail de scénarios plausibles en tenant compte des facteurs suivants :

- Les caractéristiques du produit microbicide.
- La rapidité de l'octroi d'une homologation réglementaire et de l'introduction du produit
- La cible de la distribution du produit.
- La couverture potentielle atteinte à long terme.

La Section 2 décrit les méthodes et les résultats de l'analyse par modélisation, qui a permis d'estimer l'impact sur le VIH de chaque scénario en Inde et en Afrique du Sud. La Section 3 décrit les méthodes et résultats de l'analyse complémentaire des coûts et de la rentabilité. Les implications pour les stratégies futures d'introduction de microbicides sont ensuite discutées à la Section 4. Dans chaque cas, des détails additionnels sur la méthodologie sont fournis aux annexes disponibles en ligne.

4. La province du Gauteng est la plus urbaines des 11 provinces de l'Afrique du Sud et contient à la fois Johannesburg et Pretoria.

5. Ce projet a initialement inclus la Tanzanie. Toutefois, trop peu de données ont été disponibles pour que l'analyse par modélisation puisse être effectuée pour Dar Es Salaam. Les résultats de la réunion consultative et d'autres analyses préliminaires ne seront pas présentés dans ce rapport.

« L'impact préventif possible des microbicides sur l'épidémie de VIH justifie les investissements consacrés à cette nouvelle approche prophylactique »



Section 1

Perspectives ouvertes par les ateliers de travail nationaux et les analyses de l'expérience tirée de l'introduction d'autres technologies sanitaires

Résultats clés tirés des ateliers de travail nationaux et de la réunion consultative d'experts

L'organisation de consultations à l'échelon national pour convenir des stratégies d'introduction à modéliser dans chaque cadre a représenté un composant important du projet. Dans chaque pays, des ateliers de travail ont rassemblé des chercheurs familiers avec les microbicides et le VIH, des praticiens rompus à la délivrance de divers services de santé et des experts en commercialisation sociale. En Afrique du Sud, les participants ont également compté deux représentants exercés aux procédures réglementaires locales. Après présentation d'une information sur les microbicides et sur l'expérience de ces produits à l'échelon national, la discussion a porté sur les scénarios de distribution probables et examiné si une priorité devrait être accordée à des groupes particuliers, le rôle potentiel des secteurs public et privé et les perspectives et obstacles attendus durant la future distribution d'un produit. Des exemples d'initiatives d'introduction d'un produit fructueuses et moins fructueuses ont également été identifiés et discutés.

Les questions soulevées en Afrique du Sud et en Inde présentent des similarités et des différences. Dans les deux cadres, les femmes sexuellement actives (mariées ou non) ont été identifiées comme un groupe important dans lequel un ciblage doit être envisagé, encore que le degré avec lequel ces femmes peuvent s'inquiéter d'être à risque de contracter le VIH ait suscité un débat. Les jeunes ont également été identifiés comme un groupe vulnérable dans les deux cadres, et les discussions ont été axées sur tous les jeunes sexuellement actifs en Afrique du Sud et sur les hommes récemment mariés et les femmes non stérilisées en Inde. En Afrique du Sud, l'importance d'un microbicide non contraceptif pour les couples sérodiscordants qui essaient de concevoir a été abordée. Un autre aspect qui a fait l'objet de discussions est le degré auquel il peut être souhaitable ou non de cibler les travailleuses du sexe ; cette question a une importance particulière en Inde, où l'épidémie de VIH est concentrée dans ce groupe de haute

prévalence. Les participants ont convenu qu'un microbicide peut fournir un moyen additionnel de protection durant des relations sexuelles commerciales ou non commerciales, mais ils ont exprimé certaines inquiétudes quant aux possibilités de rétablissement du risque – ou désinhibition – en résultat par exemple d'une éventuelle réduction de l'usage de préservatifs masculins suite à l'introduction de microbicides.

Indépendamment du cadre, l'efficacité d'un microbicide sur la prévention du VIH a été identifiée comme un facteur central affectant l'acceptabilité du produit et son marché potentiel, encore que les questions relatives aux coûts (notamment si un produit serait gratuit ou non au point de délivrance), au plaisir, à l'accessibilité et à l'efficacité contraceptive aient également été couvertes dans les discussions. En Afrique du Sud, les participants ont par ailleurs envisagé l'option de fournir systématiquement des microbicides avec les préservatifs (comme dans les essais cliniques) et les implications financières de cette approche.

L'importance de ne pas stigmatiser les microbicides a représenté une question commune qui est ressortie dans chaque cadre. En Inde, les participants ont souligné qu'un microbicide ne devrait pas être lié trop directement au sexe et qu'une stratégie de distribution axée sur les travailleuses du sexe aurait un impact négatif sur son usage potentiel à plus vaste échelle. Ils ont jugé qu'il était préférable d'utiliser des stratégies de promotion insistant sur des aspects tels que la propreté vaginale ou l'hygiène.

Dans chaque pays, le rôle potentiel du gouvernement et des secteurs privé et public a fait l'objet de discussions. En règle générale, il a été convenu que l'introduction et la distribution d'un produit nécessiteraient dans chaque cadre un soutien gouvernemental tout en reconnaissant que le rôle du gouvernement dans la distribution pourrait varier. Les participants se sont accordés à penser qu'il serait très important que la distribution de microbicides soit assurée par le secteur public en Afrique du Sud, où la majorité des préservatifs sont fournis par des services gouvernementaux ; toutefois, la mise en place d'autres filières pourrait également contribuer à améliorer l'accès à



ces composés. D'après une enquête de marché récente en effet, les femmes souhaitent surtout pouvoir obtenir des microbicides dans les cliniques et les pharmacies ou par l'intermédiaire de services où un certain respect de la vie privée est assuré [35]. En Inde, les ateliers de travail ont particulièrement mis l'accent sur le rôle du secteur privé, les principaux distributeurs potentiels correspondant aux cliniques et autres établissements sanitaires que les femmes peuvent fréquenter sans être stigmatisées plutôt qu'à d'autres services auxquels les femmes font moins souvent appel, comme les pharmacies.

Les aspects concernant le taux d'acceptation probable et les exemples d'introduction réussie d'un produit ont varié d'un cadre à l'autre. En Afrique du Sud, les contraceptifs injectables et les téléphones portables ont représenté des exemples de succès. Les produits au niveau d'acceptation plus faible ont inclus le préservatif féminin et la commercialisation sociale des préservatifs masculins. En ce qui concerne l'Inde, on a été jugé qu'il était très important de commercialiser les microbicides comme des produits d'hygiène féminine plutôt qu'en tant que mesures de prévention du VIH. Dans cette optique, les participants à l'atelier de travail ont souligné le succès des serviettes sanitaires et discuté de l'échec de produits tels que les tampons et diaphragmes (Tableau 1.1).

Dans chaque cadre, les discussions sur les perspectives et obstacles associés à la délivrance de microbicides ont conduit à identifier un éventail d'acteurs clés qui pourraient avoir une forte influence sur le processus, y compris les politiciens, journalistes, institutions d'enseignement, organisations religieuses et guérisseurs traditionnels. Les obstacles qui ont été identifiés se rapportent à la faiblesse des infrastructures sanitaires, à des défis logistiques et à d'éventuelles limitations dues au prix. Parmi les problèmes potentiels envisagés, on a examiné si l'utilisation de microbicides pourrait conduire à une augmentation des niveaux d'activité sexuelle, par exemple en rehaussant le plaisir sexuel. De même, promouvoir les microbicides auprès de femmes qui sont en mesure d'employer des préservatifs à des niveaux de régularité élevés a soulevé des inquiétudes chez certains en raison du risque de réduction de l'utilisation de préservatifs. D'une manière générale toutefois, le potentiel futur des microbicides a suscité beaucoup d'enthousiasme chez les participants aux ateliers de travail, qui ont largement reconnu que les microbicides sont nécessaires pour aider à combler les lacunes actuelles dans les options de prévention du VIH. Dans chaque cadre, les avantages de réunir des chercheurs familiers avec les microbicides, des décideurs politiques et des praticiens ont également émergé des ateliers de travail.

Tableau 1.1 : Exemples illustratifs d'une acceptation basse et élevée d'un produit en Inde et en Afrique du Sud

Pays	Acceptation basse	Acceptation élevée
Inde	<p><i>Tampons</i></p> <p>Taux de pénétration du marché inférieur à 10 % dans les zones urbaines</p>	<p><i>Serviettes sanitaires</i></p> <p>Augmentation rapide des ventes depuis 1997 ; taux de croissance annuelle de 6 %.</p> <p>Taux de couverture estimé à 20-25 % atteint après 10 ans dans les zones urbaines.</p>
Afrique du Sud	<p><i>Campagne de commercialisation sociale de préservatifs</i></p> <p>Taux de pénétration du marché inférieur à 10 %</p>	<p><i>Contraceptifs injectables</i></p> <p>Taux de couverture dépassant 50 % atteint en l'espace de 20 ans</p>

Les réunions consultatives de spécialistes nous ont également offert la possibilité de présenter les méthodes proposées et un compte-rendu de l'avancement du projet à un éventail international d'experts dans le domaine des microbicides. Comme l'ont souligné les participants, il faut tenir compte du fait que l'homologation d'un produit par les mécanismes réglementaires locaux peut prendre un certain temps, et il ne faudrait pas présumer que la distribution à vaste échelle d'un produit sera imminente, même après son approbation. Les participants ont décrit les étapes probables de l'introduction des produits – il est vraisemblable que les produits seraient initialement distribués dans les communautés mises en jeu dans des essais. Après l'octroi d'une homologation réglementaire, les produits seraient distribués à une échelle plus large, mais encore limitée, pour que des recherches de suivi et un monitoring puissent être assurés. On peut s'attendre à ce que l'étape suivante – la disponibilité du produit à la vente –prenne un certain temps. Les experts ont jugé que la rapidité potentielle et la probabilité pour qu'un produit passe du stade de disponibilité à celui de prescription par les agents de santé et finalement à une distribution par des méthodes à plus vaste échelle dépendront vraisemblablement des caractéristiques du microbicide lui-même, en particulier si du risque possible de développement d'une pharmacorésistance. Les experts ont souligné que la décision reviendra en définitive aux organismes réglementaires locaux. Pour ce projet, nous devrions estimer l'impact d'un microbicide dont la disponibilité demeure limitée, mais également examiner quels pourraient être les gains potentiels si le produit devient plus largement disponible après quelques années. Les experts jouissant d'une importante expérience en matière de distribution de contraceptifs et d'autres produits sanitaires de base ont par ailleurs confirmé qu'il est nécessaire de faire preuve de réalisme quant à la durée possible de ce processus et la couverture éventuellement atteinte.

Données concernant la rapidité d'introduction de différentes technologies sanitaires dans des pays à revenu faible ou intermédiaire (PRFI), et facteurs influents

En complément de ces ateliers de travail, nous avons utilisé une analyse approfondie de la littérature pour dresser un tableau de l'expérience internationale en matière d'introduction de nouveaux produits (notamment de contraceptifs). Nous avons également passé en revue l'expérience nationale sur l'introduction de nouveaux produits, y compris de préservatifs masculins et féminins.

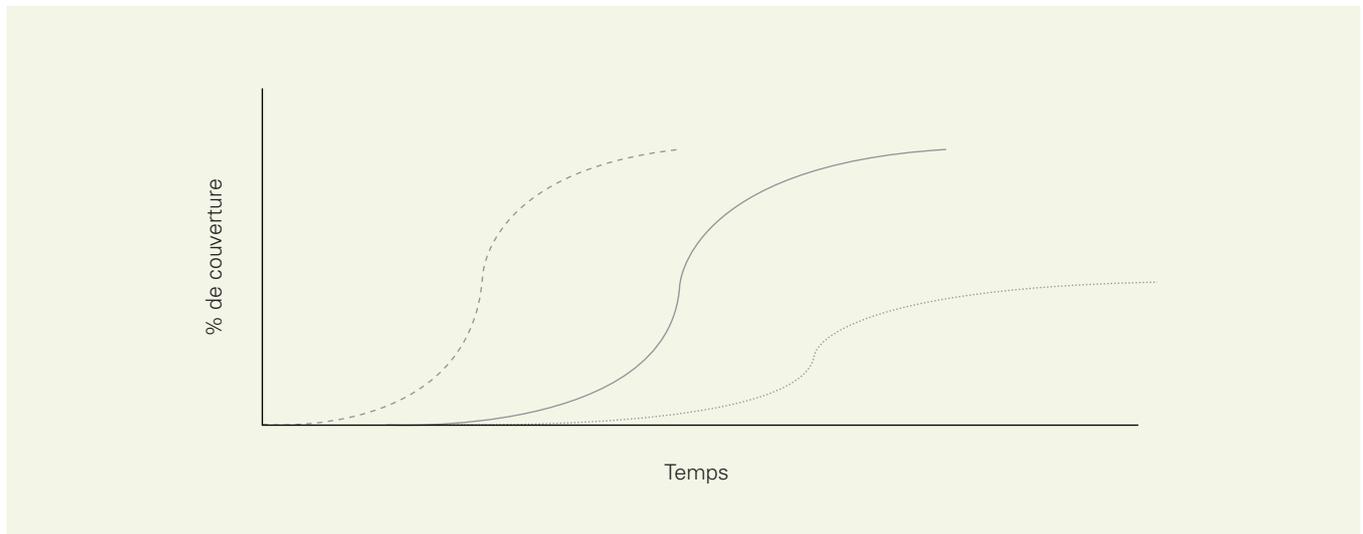
La littérature théorique sur l'introduction d'un produit suggère une courbe de trajectoire en S à inflexion vers l'arrière: le taux d'acceptation est initialement relativement bas, puis on assiste à une phase de croissance suivie d'une phase de maturation où le taux d'acceptation continue d'augmenter, mais plus lentement. Cette information indique également que plusieurs questions clés doivent être examinées à l'estimation des trajectoires probables de l'introduction de microbicides, y compris le délai jusqu'à ce que le produit entre dans la phase de croissance, le niveau de couverture ou de ventes atteint aux différentes phases et le temps requis pour qu'une maturation du marché soit observée.

Les observations empiriques ont fait ressortir les éléments suivants :

- L'acceptation varie considérablement selon le produit et le cadre. Cette variation semble être affectée par une vaste gamme de facteurs, y compris le prix et les circuits de distribution (distributeurs automatiques, délivrance sans ordonnance, mise en jeu de grossistes, campagnes de commercialisation et ciblage des promotions publicitaires, niveau de discrétion du personnel dans les établissements de santé).
- Le maximum atteint en ce qui concerne les taux de couverture est de l'ordre de 70 % (l'exemple cité est celui des préservatifs pour les couples mariés au Japon), mais cette situation est exceptionnelle. L'introduction réussie des tampons aux États-Unis a été caractérisée par une acceptation progressive, 25 % seulement des femmes les utilisant 10 ans après leur lancement sur le marché.



Figure 1.2 : Le modèle de diffusion classique [36]



- La phase de croissance prend généralement au moins cinq ans (par ex., l'utilisation de préservatifs masculins a augmenté de 1 % à 16 % en Ouganda sur une période de 6 ans).
- La phase de maturation peut également varier, mais il faut probablement compter 10-15 ans environ (par ex., la part du marché des contraceptifs oraux en Thaïlande a augmenté de 26 % à 45 % sur une période de 18 ans).

Données sur le niveau d'utilisation de différents services sanitaires par les femmes d'âge reproducteur en Afrique du Sud et en Inde

À l'évaluation des stratégies optimales de distribution de microbicides, un élément clé est le niveau auquel les femmes ont accès aux divers distributeurs possibles de microbicides dans différents cadres. Comme indiqué plus haut, les ateliers de travail nationaux ont identifié des groupes cibles possibles en ce qui concerne la délivrance de microbicides, dont les jeunes (dans tous les pays), les

couples sérodiscordants (en Afrique du Sud), les femmes d'âge reproducteur (dans tous les pays) et les travailleuses du sexe (en Inde et en Afrique du Sud).

Pour mieux comprendre cette question, nous avons analysé les données de population recueillies chez les femmes d'âge reproducteur dans le cadre d'enquêtes démographiques et sanitaires (EDS) nationales. Bien que ces enquêtes ne soient pas spécifiquement conçues à ces fins, les données pourraient être utilisées pour obtenir des estimations, basées sur la population, du niveau de fréquentation des différents services par les femmes dans chaque cadre. Nous avons obtenu les séries de données d'EDS effectuées en Inde (2005/6) et en Afrique du Sud (2003).

Dans la province du Gauteng, 50 % des femmes sexuellement actives⁶ âgées de 15 à 49 ans utilisaient une méthode de contraception moderne⁷. L'usage de contraceptifs était plus élevé chez celles âgées de 15 à 24 ans (59 %) que chez celles âgées de 35 à 49 ans (41 %). Les contraceptifs injectables étaient les plus populaires, représentant 46 % de tous les contraceptifs utilisés, suivis

6. Définies comme étant sexuellement actives au cours de la dernière année. Prière de noter que ceci diffère de la définition plus conservatrice de « sexuellement actives » qui englobe les femmes ayant eu une relation sexuelle au cours des 4 dernières semaines. Dans ce groupe, l'utilisation de contraceptifs atteignait 63 %.

7. Ceci exclut une stérilisation, car ces données sont utilisées en représentation d'un accès régulier aux services de santé. Quand la stérilisation est incluse, 59 % des femmes utilisaient une forme de contraception moderne.

par la pilule (21 %). Les préservatifs étaient plus populaires dans la tranche d'âge la plus jeune (26 %, versus 8 % et 10 % dans les tranches d'âge plus élevées). Le fait que l'utilisation de contraceptifs soit importante est également une illustration d'un haut niveau d'accès aux soins de santé. Les services sanitaires les plus populaires étaient des cliniques gouvernementales (21 %) et des médecins privés (17,2 %). Toutefois, les hôpitaux/cliniques privés, centres de santé communautaires et pharmacies ont ensemble contribué à 20 % du total en des proportions approximativement égales. Des signes évocateurs d'un degré élevé d'utilisation des services de CDV ont également été identifiés : 47,4 % des femmes avaient été testées. Ce pourcentage était plus élevé que dans les zones rurales, où 25,6 % seulement avaient rapporté avoir subi un dépistage du VIH.

En Inde, entre un tiers (portion urbaine de l'État de Karnataka) et 44 % (Delhi) des femmes ont mentionné avoir consulté un établissement ou un campement sanitaire au cours des 3 mois précédents. Peu toutefois ont rapporté avoir utilisé un service de planning familial ou de soins pré/post-natals. La proportion de femmes utilisant une méthode de contraception moderne a été élevée dans les cadres urbain comme rural (40 % à Delhi, 44 % dans la portion urbaine et 51 % dans la portion rurale de l'État de Karnataka, respectivement), et l'utilisation de contraceptifs a augmenté avec l'âge dans les 3 cadres. L'augmentation la plus marquée a été observée dans les groupes âgés de 15-24 ans et de 25-34 ans. Toutefois, la stérilisation féminine a représenté la méthode de contraception moderne la plus commune : 55 % parmi les femmes âgées de 25 à 49 dans la portion urbaine de l'État de Karnataka, 72 % dans la portion rurale de l'État de Karnataka et 26 % à Delhi. Ceci suggère qu'en pratique, ces taux relativement élevés d'utilisation de contraceptifs ne sont pas associés à la fréquentation régulière d'un service de santé⁸. Très peu de femmes ont indiqué avoir consulté pour obtenir des conseils sur les IST ou un traitement au cours des 3 derniers mois.

L'analyse des niveaux actuels de couverture et la discussion des options de distribution possibles avec les

participants aux ateliers de travail nationaux ont clairement indiqué que des niveaux de couverture importants ne seraient vraisemblablement pas atteints en se concentrant uniquement sur les mécanismes de délivrance de contraceptifs. Par exemple, en ne tenant pas compte des obstacles additionnels associés aux approvisionnements et en omettant les femmes stérilisées, 6 % au plus des femmes de la portion urbaine de l'État de Karnataka et jusqu'à 21 % de celles de Delhi seraient touchées en intégrant la distribution d'un microbicide dans les circuits de délivrance des contraceptifs. La couverture potentielle pourrait être plus importante encore en Afrique du Sud, où le fait qu'une proportion plus élevée des femmes des régions urbaines et rurales utilisent des méthodes de contraception modernes garantit un contact régulier avec une forme de service de planning familial.

Bien que notre projet ait été initialement axé sur l'utilisation d'une modélisation pour guider les stratégies futures de distribution, le processus a montré que des indications importantes peuvent être tirées de cette étape intermédiaire qui explore la couverture potentielle des services en place. C'est une démarche qui pourrait bénéficier d'un soutien plus large, et dont les résultats pourraient être utilisés pour guider les discussions sur l'accès aux microbicides.

Sur la base des débats avec nos collaborateurs en Inde et en Afrique du Sud, il a été convenu que leur vulnérabilité établie au VIH et l'étendue des services anti-VIH en place dans chaque cadre font que le niveau d'accès aux services de prévention du VIH est plus élevé parmi les travailleuses du sexe (TS) que chez les autres femmes. Dans ces consultations, il a été estimé que 70 % environ des travailleuses du sexe avaient accès à des interventions de prévention du VIH dans chaque cadre.

Résumé et discussion : développement de scénarios d'introduction

Sur la base des analyses et des recommandations des participants aux ateliers de travail, nous nous sommes accordés sur les scénarios illustratifs qui suivent pour l'efficacité et la régularité d'utilisation des microbicides, les approches possibles en termes de ciblage et stratégies et

8. Les résultats sur la couverture des services en Inde fournissent des données sur la stérilisation masculine et féminine. Toutefois, presque tous les cas de stérilisation ont concerné des femmes. Les nombres rapportés de stérilisation masculine ont été les suivants : 5 sur 791 dans la portion urbaine de l'État de Karnataka ; 3 sur 1 638 dans la portion rurale de l'État de Karnataka et 22 sur 583 à Delhi.



Table 1.2: Scénarios sélectionnés en termes d'efficacité du microbicide et de couverture

VIH – efficacité par acte sexuel	Pourcentage d'actes sexuels protégés
Basse – 35 %	Modéré – 50 %
Basse – 35 %	Élevé – 80 %
Intermédiaire – 60 %	Modéré – 50 %
Intermédiaire – 60 %	Élevé – 80 %
Élevée – 85 %	Modéré – 50 %
Élevée – 85 %	Élevé – 80 %

délais probables pour l'introduction.

Il a été convenu d'envisager dans l'analyse trois niveaux possibles d'efficacité contre le VIH par acte sexuel (35 %, 60 % et 85 %), deux valeurs potentielles (modérée, 50 % et élevée, 80 %) étant utilisées pour représenter la proportion d'actes sexuels dans lesquels le microbicide confère une protection, c.-à-d. est utilisé (Tableau 1.2). Il a en outre été convenu que l'analyse tiendrait compte uniquement d'un microbicide qui confère une protection aux femmes non infectées par le VIH ; nous ne prenons pas en considération les effets protecteurs éventuels de l'utilisation d'un microbicide par une femme séropositive au VIH durant un acte sexuel avec un partenaire non infecté. Il a enfin été convenu que l'analyse serait axée sur l'estimation de l'impact d'un microbicide efficace contre le VIH seulement ; la possibilité pour que certains produits à base de gel puissent conférer une protection contre d'autres IST a suscité un certain débat, mais nous avons décidé de ne pas inclure ce facteur dans l'analyse. Il est admis qu'une réduction de l'usage de préservatifs pourrait éventuellement être observée suite à l'introduction de microbicides, et l'analyse utilise une réduction théorique de 5 % de l'utilisation de condoms.

Les participants nous ont suggéré de comparer un éventail de stratégies d'introduction très différentes dans chaque cadre : comparaison d'une distribution à l'échelle de la population versus un accès plus limité axé sur les travailleuses du sexe par l'intermédiaire de programmes d'assistance à ce groupe au Sud de l'Inde; et comparaison d'une distribution à l'échelle de la population générale, d'une distribution à l'échelle de la population avec plus grande couverture des jeunes et d'une distribution à l'échelle de la population avec plus grande couverture des

Tableau 1.3 : Stratégies d'introduction sélectionnées pour la modélisation en Inde et en Afrique du Sud

Région urbaine du Sud de l'Inde
<ol style="list-style-type: none"> 1. Distribution à l'échelle de la population à toutes les femmes sexuellement actives 2. Accès plus limité axé sur les travailleuses du sexe (TS) par l'intermédiaire de programmes d'assistance à ce groupe.
Région urbaine d'Afrique du Sud
<ol style="list-style-type: none"> 1. Distribution à l'échelle de la population à toutes les femmes sexuellement actives 2. Distribution dans la population avec plus grande couverture des jeunes 3 ans après l'homologation 3. Distribution dans la population avec plus grande couverture des TS par l'intermédiaire de programmes de proximité et d'assistance à ce groupe

travailleuses du sexe dans la région urbaine de l'Afrique du Sud (Tableau 1.3).

Une gamme de scénarios sur le processus d'introduction du produit dans chaque cadre est par ailleurs envisagée (Tableau 1.4). Une autre des suggestions qui nous a été faite était d'examiner deux scénarios potentiels selon la rapidité d'octroi de l'homologation réglementaire et de l'autorisation de mise sur le marché, période durant laquelle un produit serait disponible à une échelle limitée aux participants à des essais. Bien que la durée de cette période pourrait bien sûr varier considérablement, les participants ont suggéré qu'il serait raisonnable d'utiliser un scénario lent (3 ans) et un scénario rapide (un an).

La phase suivante de l'introduction d'un produit a été conceptualisée en tant que phase de disponibilité restreinte dont la durée a été présumée à trois ans. La suggestion était d'envisager que les femmes séronégatives au VIH auraient accès aux microbicides sur ordonnance par l'intermédiaire des services de santé publique durant cette phase.

Le stade final à examiner était celui durant lequel un produit devient plus largement disponible par d'autres filières, les taux de couverture qu'il est possible d'atteindre étant déterminés par les niveaux existants d'utilisation des services par les différentes populations en présumant que ces taux de couverture parviendraient à long terme à un plateau en reflet de la saturation de la distribution.

Dans chaque cadre, nous avons réalisé un paramétrage des niveaux de couverture atteints aux divers stades en utilisant des données locales spécifiques en combinaison avec l'information tirée du succès d'autres technologies (Tableau 1.4).

Ces différents facteurs nous ont conduit à envisager 120 et 156 différentes combinaisons de scénarios pour l'Inde et l'Afrique du Sud, respectivement. En illustration

du fonctionnement de ce processus, la Figure 1.3 fournit un exemple des trajectoires à niveaux d'acceptation élevés prises en considération pour les scénarios d'accès aux microbicides des travailleuses du sexe dans l'analyse concernant l'Inde. De même, la Figure 1.4 illustre les scénarios à niveaux d'acceptation élevés envisagés en Afrique du Sud.

Tableau 1.4 : Paramétrage des stades d'introduction d'un produit dans une région urbaine d'Inde et d'Afrique du Sud

Stade	Inde	Afrique du Sud
Homologation réglementaire & autorisation de mise sur le marché : produit disponible à une échelle limitée aux participants à des essais.	Jusqu'à 1 % des TS ont accès aux microbicides Scénario lent – 3 ans. Scénario rapide – 1 an	Jusqu'à 0,1 % des femmes de la population générale ont accès à des microbicides Scénario lent – 3 ans. Scénario rapide – 1 an
Délivrance restreinte pendant 3 ans : produit disponible uniquement sur ordonnance par l'intermédiaire des services de santé publique	34 % de la population générale a accès à des services de santé publique Jusqu'à 68 % des TS ont accès à des services de santé publique	50 % de la population générale a accès à des services de santé publique 70 % des jeunes (3 ans après l'homologation) ont accès à des services de santé publique 70 % des TS (3 ans après l'homologation) ont accès à des services de santé publique
Délivrance éventuellement sans restriction (par ex. supermarchés, magasins, agences de commercialisation sociale, médecins généralistes, pharmacies)	Couverture 10 ans après l'homologation : Population générale : Basse – 3 % Intermédiaire – 15 % Élevée – 30 % TS : Basse – 30 % Élevée – 80 %	Couverture 10 ans après l'homologation : Population générale / jeunes : Basse – 3 % Intermédiaire – 15 % Élevée – 30 % TS : Basse – 30 % Élevée – 80 %
Saturation du marché réalisable	Niveaux du plateau de la distribution	



Figure 1.3 : Exemple de trajectoires à niveaux d'acceptation élevés modélisées dans l'analyse concernant l'Inde

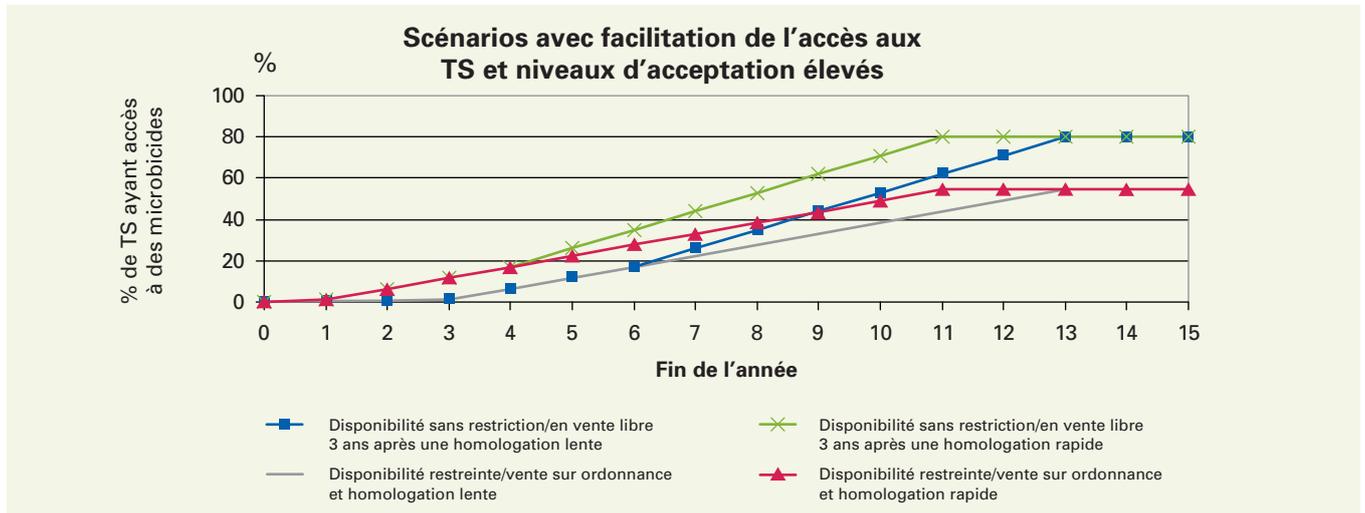
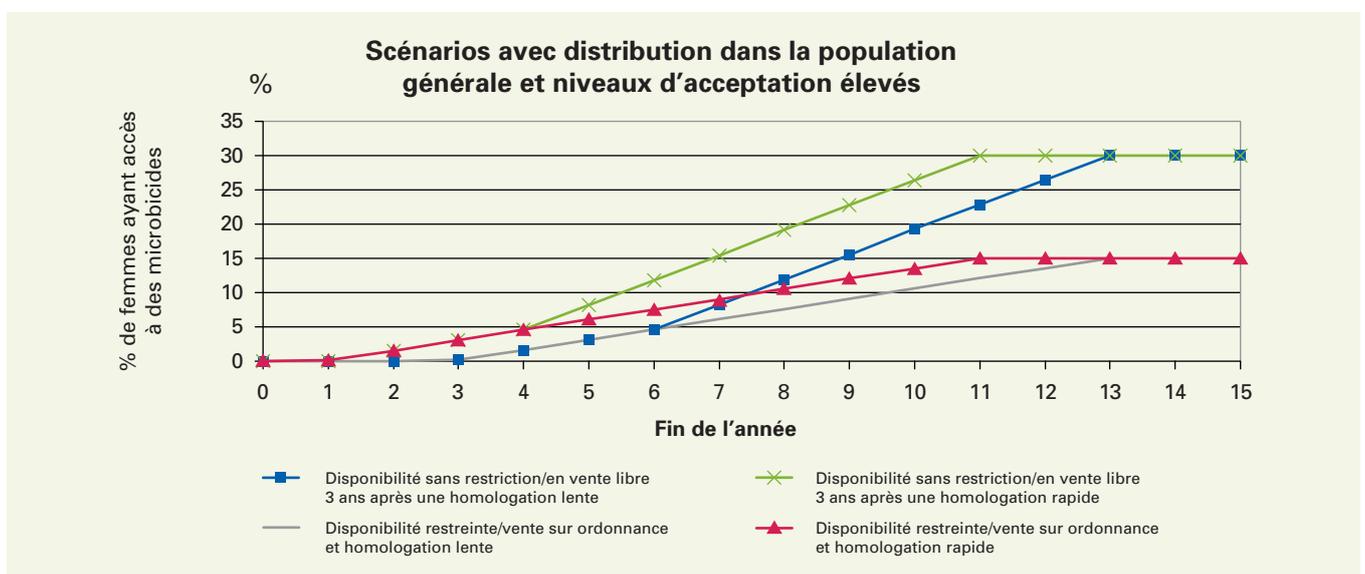


Figure 1.4: Exemple de trajectoires à niveaux d'acceptation élevés modélisées dans l'analyse concernant l'Afrique du Sud



■ La ligne grise illustre la proportion annuelle présumée de travailleuses du sexe qui utilisent des microbicides dans l'hypothèse où l'approbation a été lente (3 ans) et où la disponibilité du produit demeure restreinte au secteur privé.

■ La ligne rouge illustre le même scénario d'introduction, mais dans l'hypothèse d'une homologation plus rapide (1 an).

■ La ligne bleue illustre la couverture atteinte dans l'hypothèse où l'homologation a été lente et où le produit devient disponible en vente libre trois ans après son introduction.

■ La ligne verte illustre la couverture maximale qu'il est possible d'atteindre dans l'hypothèse d'un scénario d'introduction optimal où l'homologation a été rapide et où le produit devient rapidement disponible en vente libre.

Section 2

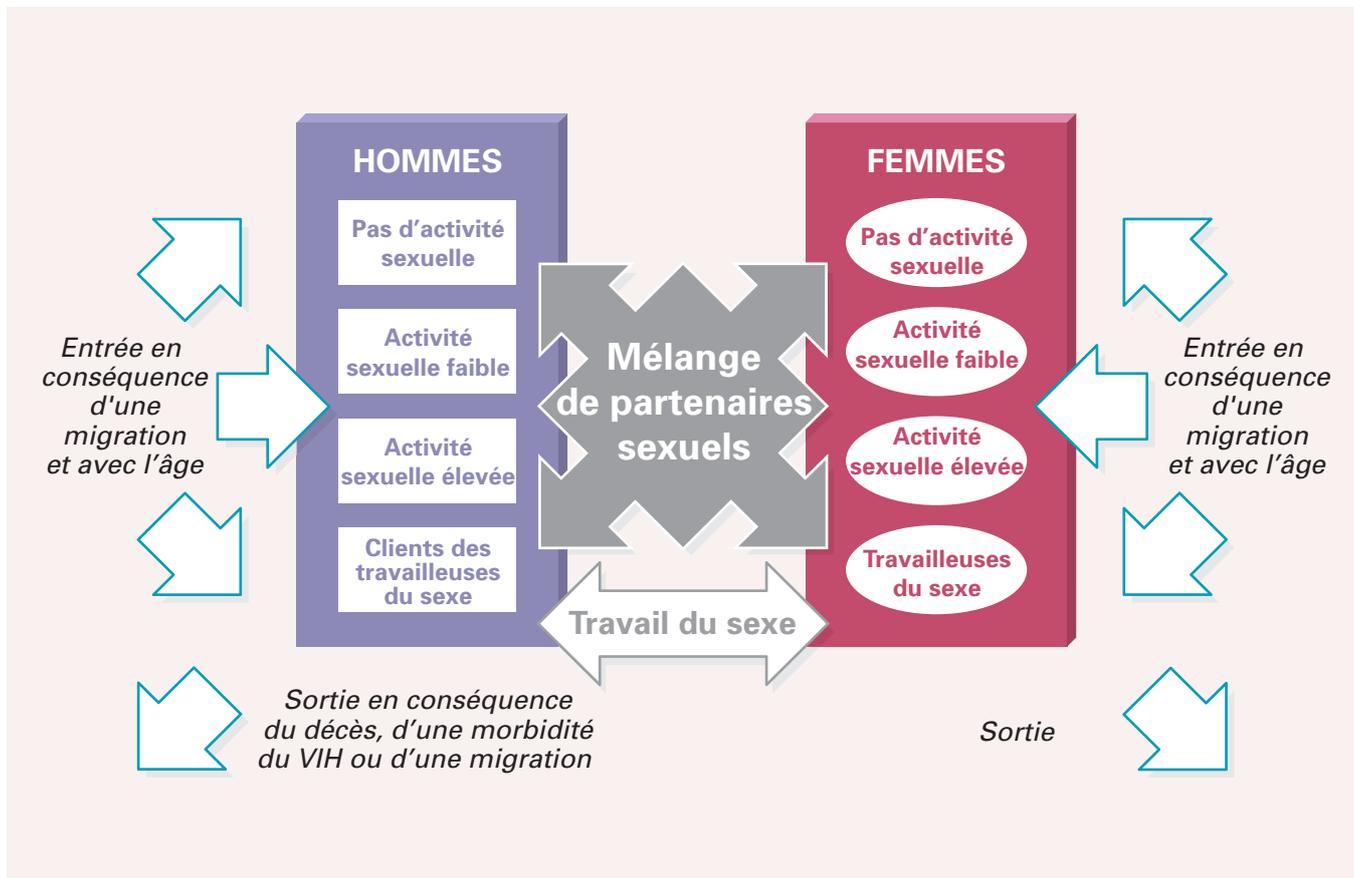
Modélisation de l'impact, à l'échelon communautaire, de l'introduction d'un microbicide dans l'État du Karnataka, au Sud de l'Inde, et dans la province du Gauteng, en Afrique du Sud

Cette section présente les méthodes utilisées pour estimer l'impact sur la santé publique des différents produits microbicides en fonction des stratégies d'introduction et de ciblage (telles que décrites ci-dessus). Cette section montre également comment le modèle est ajusté aux deux cadres examinés, et fournit les projections modélisées de l'impact.

Pour cette analyse, nous avons développé deux modèles déterministiques appariés de transmission du VIH à l'échelon communautaire. Les modèles divisent la population en sous-groupes avec stratifications selon la

forme de comportement sexuel et le statut VIH/IST, et également selon l'âge dans le modèle pour l'Afrique du Sud. Les modèles reproduisent la transmission du VIH résultant d'un contact hétérosexuel entre les populations d'hommes et de femmes de ces sous-groupes. Les modèles reproduisent également la transmission hétérosexuelle du virus de l'Herpes simplex de type 2 (VHS-2), de la syphilis et d'une troisième infection sexuellement transmise entre ces sous-groupes. L'effet facilitateur des IST sur la transmission du VIH et le pouvoir infectieux accru observé

Figure 2.1: Structure de base des modèles de transmission du VIH





à la primo-infection et à un stade avancé de l'infection au VIH sont pris en considération. Les « individus » modélisés ont des niveaux d'activité sexuelle distincts et forment différents types de partenariats sexuels à caractéristiques définies en termes de durée des relations, fréquences des actes sexuels et niveaux d'utilisation de préservatifs et de microbicides (Figure 2.1). Le paramétrage du modèle a été effectué en utilisant des données scientifiques détaillées spécifiques au cadre, et en consultation étroite avec des organisations qui possèdent des connaissances approfondies et une expérience de chaque emplacement. En ce qui concerne le district de Mysore, dans l'État du Karnataka, le paramétrage du modèle a été réalisé en collaboration avec le *Karnataka Health Promotion Trust* (KSAPS / Université du Manitoba) en utilisant les données comportementales et épidémiologiques détaillées recueillies en conditions basales dans le cadre du monitoring et de l'évaluation de l'initiative Avahan pour la prévention du VIH. En Afrique du Sud, l'Unité Recherche en Santé reproductive de l'Université du Witwatersrand a collaboré au paramétrage d'un modèle de population détaillé pour représenter le Gauteng, la province urbaine qui abrite la capitale. Dans les deux cas, les valeurs détaillées des paramètres sont fournies à l'Annexe 2⁹. Pour cette analyse par modélisation, nous avons supposé qu'un microbicide confèrera une protection directe aux femmes seulement. En outre, et plutôt que de présumer que les niveaux de saturation de l'utilisation de microbicides auront lieu instantanément après l'introduction de ces composés, le modèle a été raffiné pour qu'il soit possible de prendre en considération des changements des niveaux d'utilisation des microbicides. Ceci représente une amélioration importante puisque le modèle permet ainsi de reproduire une augmentation progressive de l'utilisation de microbicides avec le temps, la forme des trajectoires des niveaux d'acceptation étant guidée par l'analyse des taux d'adoption d'autres technologies sanitaires, comme décrit ci-dessus. Dans l'analyse par modélisation et comme indiqué plus haut, la courbe des niveaux d'acceptation comportait quatre stades en reflet des différentes phases observées durant l'adoption d'un produit.

Les modèles ont été formulés en Borland C++ et utilisés dans l'environnement Microsoft Windows. Chaque modèle spécifique d'un cadre consiste en la même série d'équations différentielles ordinaires de type déterministique qui décrivent le passage d'individus d'un sous-groupe discret à un autre (avec stratification additionnelle selon l'âge en Afrique du Sud). Les modèles utilisent des techniques mathématiques établies pour estimer comment l'infection au VIH et d'autres IST se propagent entre les sous-groupes avec le temps¹⁰ [37-39]. Le modèle de base, c'est-à-dire avant les modifications apportées pour ce projet de l'IPM, est décrit en détails par Williams et al. (2006) [40] (Figure 2.1). La description mathématique du modèle est fournie à l'Annexe 4.

En raison de la complexité du modèle, il s'est révélé nécessaire de mettre en place une procédure de recoupement étendue durant le développement. La construction du modèle a fait intervenir un processus d'échelonnage par lequel, à des étapes clés du développement, les sorties du modèle nouvellement révisées sont comparées aux sorties du modèle à l'étape précédente. Deux modélisateurs mathématiques/programmeurs expérimentés ont par ailleurs soumis chaque section du code du modèle à une vérification croisée minutieuse.

En reflet de l'incertitude contenue dans les données comportementales, démographiques et épidémiologiques à l'appui, le modèle a été construit pour permettre un degré spécifié d'incertitude en association avec les quelque 68 paramètres entrés. Différentes combinaisons de ces paramètres ont été appliquées au modèle. Toute combinaison produisant une projection modélisée qui concordait avec les données sur la prévalence du VIH et des IST pour chaque sous-groupe de ce cadre a été retenue comme un « ajustement » possible des données. Nous avons ensuite utilisé chacun de ces différents « ajustements » dans les scénarios simulant l'introduction de microbicides, la plage des projections produites servant à refléter l'incertitude des résultats finaux.

9. L'initiative Avahan en Inde est financée par la Fondation Bill & Melinda Gates.

10. Les références relatives aux paramètres du modèle peuvent être consultées en ligne en visitant www.ipm-microbicides.org et en cliquant sur « Publications ».

Vue d'ensemble des situations envisagées et ajustements du modèle

District de Mysore, État du Karnataka

L'analyse par modélisation a envisagé deux cadres très différents. En Inde, l'analyse a porté sur le District de Mysore, au sud du pays. La population en âge reproductif du District de Mysore est de l'ordre de 1,6 million, dont approximativement 810 000 femmes et 839 000 hommes. La première série d'enquêtes comportementales a indiqué que la région comptait approximativement 7 000 travailleuses du sexe (TS) et 51 000 clients. Des préservatifs sont utilisés pour la moitié environ des actes sexuels commerciaux (51 %) et pour moins de 7 % des actes sexuels non commerciaux.

Dans cette région, l'épidémie de VIH est largement concentrée dans les groupes les plus vulnérables ; la prévalence du VIH est voisine de 1 % dans la population générale, alors qu'elle atteint 26 % chez les TS. Parmi les autres infections sexuellement transmises prévalentes, l'infection à VHS-2 a été rapportée à une prévalence de 64 % chez les TS et de 11-13 % dans la population générale. La prévalence d'infection à *Trichomonas vaginalis* et de syphilis évolutive a été voisine de 33 % et 25 %, respectivement, chez les TS, alors la prévalence de syphilis, d'infections gonorrhéiques et de pararickettsioses n'a pas dépassé 2 % dans la population générale.

Les meilleurs ajustements du modèle à ces données épidémiologiques sont indiqués au Tableau 2.1, qui montre

que le modèle reproduit étroitement la prévalence du VIH et d'autres IST chez les travailleuses du sexe et leurs clients.

Les projections du modèle permettent d'estimer l'incidence annuelle d'infections au VIH à 13 % chez les TS et 4 % chez leurs clients, et à 0,2 % et 0,3 %, respectivement, chez les femmes et les hommes de la population générale.

Vue d'ensemble des données et meilleur ajustement du modèle pour la province du Gauteng, en Afrique du Sud

En Afrique du Sud, le modèle a reproduit la transmission du VIH dans la province du Gauteng. La population de cette province âgée de 15 à 45 ans est de l'ordre de 5,7 millions, dont approximativement 2,8 millions de femmes et 2,9 millions d'hommes. Les enquêtes comportementales ont indiqué que la région comptait approximativement 55 000 TS et 408 000 clients, et que des préservatifs étaient utilisés pour la plupart des actes sexuels commerciaux (60-90 %) et moins de la moitié des actes sexuels non commerciaux.

Dans la province du Gauteng, l'épidémie de VIH est généralisée. La prévalence du VIH est voisine de 10,8 % dans la population générale, et 8,2 % d'hommes et 13,3 % de femmes sont porteurs du VIH. Il existe également des différences importantes selon l'âge, et 10,3 % des personnes âgées de 15 à 25 ans et 15,6 % de celles de plus de 25 ans sont infectées. Les estimations de la prévalence du VIH chez les travailleuses du sexe ont varié considérablement selon le lieu et l'année de l'étude. Pour

Tableau 2.1 : Ajustement du modèle aux données locales du District de Mysore, État du Karnataka, Inde

IST	Groupe de risque	Données sur la prévalence*		Meilleur ajustement du modèle
		Plage utilisée pour l'ajustement	Source**	
VIH	TS	22 – 33 %	[80]	26 %
	Clients	< 24 %	[80]	12 %
<i>Trichomonas vaginalis</i>	TS	28 – 37 %	[76]	37 %
<i>Treponema pallidum</i>	TS	21 – 29 %	[76]	26 %
	Clients	< 16 %	[79]	14 %
VHS-2	TS	60– 69 %	[76]	64 %
	Clients	< 40 %	[80]	40 %

*Données obtenues à la 1ère série (en pré-intervention) **Se reporter à l'Annexe 3 pour une liste des références citées



ce projet, nous avons utilisé des prévalences comprises entre 40 et 67 % pour le groupe des TS.

Parmi les autres infections sexuellement transmises qui sont prévalentes (autre que l'infection à VIH), l'infection à VHS-2 a été rapportée à une prévalence de 84 % chez les TS. La prévalence d'infections à *Trichomonas vaginalis* et de syphilis évolutive a été voisine de 41 % et 26 %, respectivement, chez les TS, alors la prévalence de syphilis, d'infections gonorrhéiques et de pararickettsioses a régulièrement été estimée à moins de 10 % dans la population générale.

Le Tableau 2.2 montre les meilleurs ajustements du modèle pour le Gauteng. Là encore, le modèle reproduit la distribution du VIH et d'autres IST dans ce cadre, y compris les différences des taux d'infection en fonction de l'âge et du sexe. Les projections du modèle permettent d'estimer l'incidence annuelle d'infections au VIH à 8 % chez les clients des TS, et à 5 % et 2 %, respectivement, chez les femmes et les hommes de la population générale.

Résultats sur l'impact des microbicides en Inde

Dans l'analyse relative à l'Inde, 120 scénarios de distribution différents ont été modélisés. Le Tableau 2.3 présente les dix scénarios à l'impact projeté sur le VIH est le plus marqué (la série complète des projections de l'impact est fournie à l'Annexe 5). Comme nous pouvions nous y attendre, le scénario à l'impact le plus marqué (« optimal ») dans ce cadre a été celui d'un produit de haute efficacité (85 %) qui reçoit une homologation réglementaire rapidement (1 an) et dont la distribution est ensuite axée sur les TS, en conjonction avec une transition rapide d'un programme d'introduction du microbicide avec distribution restreinte à un programme de distribution non restreinte (3 ans après l'homologation) et assurant un niveau d'acceptation important (80 % 10 ans après l'homologation) et une régularité d'utilisation élevée (80 %). Un impact de cette ampleur est observé quand le niveau entré dans le modèle pour chacun des paramètres est optimal et quand les distributions de microbicides ciblent des groupes vulnérables de la population.

Tableau 2.2 : Meilleur ajustement du modèle aux données épidémiologiques de la province du Gauteng, en Afrique du Sud

IST	Groupe de risque	Données sur la prévalence*		Meilleur ajustement du modèle
		Plage utilisée pour l'ajustement	Source	
VIH	Ensemble des hommes (15 – 25 ans)	0,03 – 0,07	[74]	0,04
	Ensemble des hommes (>25 – 49 ans)	0,11 – 0,192	[74]	0,128
	Ensemble des femmes (15 – 25 ans)	0,13 – 0,185	[74]	0,177
	Ensemble des femmes (>25 – 49 ans)	0,185 – 0,23	[74]	0,23
	FSW	0,4 – 0,67	[69], [81]	0,66
	Clients	<0,425	[82]	0,41
<i>Trichomonas vaginalis</i>	TS	0,17 – 0,55	[83]	0,54
<i>Treponema pallidum</i>	TS	0,1 – 0,35	[69]	0,33
	Clients	<0,45		0,2
VHS-2	TS	0,66 – 0,87	[81], [84]	0,83
	Clients	<0,6	[85]	0,58

*Données obtenues à la 1ère série (en pré-intervention). Se reporter à l'Annexe 3 pour une liste des références citées

Le modèle a permis de prédire que 91 000 infections au VIH environ se développeraient sur 15 ans en l'absence de l'introduction de microbicides ou d'autres interventions nouvelles. Dans le scénario à l'impact le plus marqué, le modèle a indiqué que 17 390 (extrêmes : 6,638 – 28,672)¹¹ infections au VIH seraient prévenues sur 15 ans.

Dans ce cadre, il faut souligner l'importance centrale d'un ciblage des TS, neuf des dix scénarios classés en tête faisant intervenir une distribution de microbicides axée sur les travailleuses du sexe et leurs clients. Ce ciblage est en effet si important que même dans le scénario optimal de ceux qui utilisent une distribution générale, un grand nombre des infections prévenues ont été recensées chez les TS

régularité d'utilisation étaient élevées, l'homologation rapide et le niveau d'acceptation élevé, même si la distribution du produit était maintenue restreinte. En d'autres termes, tant que les autres facteurs demeurent optimaux, plus de 640 infections par 100 000 habitants peuvent être prévenues si une seule dimension s'écarte de l'idéal. De même, les scénarios de la catégorie suivante en termes d'impact regroupent ceux dans lesquels deux facteurs diffèrent de leur niveau dans le scénario optimal – et produisent la prévention de 464 à 544 infections au VIH par 100 000 habitants.

La seule exception à la règle se rapporte aux hypothèses concernant le niveau d'acceptation du produit : dans les 10 scénarios classés en tête, il est nécessaire que le

Tableau 2.3 : Résumé des 10 scénarios classés en tête en matière d'impact en Inde à l'analyse qui utilise le meilleur ajustement du modèle

Scénario de distribution	Infections prévenues	Infections prévenues / 100 000 habitants	Pourcentage par rapport au scénario optimal
TS en priorité – tous les autres facteurs étant optimaux	17 390	1 054	100 %
TS en priorité mais distribution maintenue restreinte	12 560	762	72 %
TS en priorité mais homologation lente	12 095	733	70 %
TS en priorité mais efficacité intermédiaire	12 015	728	69 %
TS en priorité mais régularité d'utilisation modérée	10 564	641	61 %
TS en priorité mais distribution maintenue restreinte ET homologation lente	8 965	544	52 %
TS en priorité mais distribution maintenue restreinte ET efficacité intermédiaire	8 701	528	50 %
TS en priorité mais homologation lente ET efficacité intermédiaire	8 368	507	48 %
TS en priorité mais distribution maintenue restreinte ET régularité d'utilisation modérée	7 661	464	44 %
Population générale – tous les autres facteurs étant optimaux	7 415	450	43 %

et leurs clients (69 % des infections prévenues chez des hommes l'ont été chez des clients et 38 % des infections prévenues chez des femmes l'ont été chez des TS).

Ce tableau montre également que la situation des quatre scénarios suivants en termes d'impact est étroitement apparentée à celle du scénario classé en tête, un seulement des facteurs pris en considération n'étant pas optimal. Par exemple, le modèle prédit que 762 infections par 100 000 habitants pourraient être prévenues si l'efficacité et la

niveau d'acceptation soit élevé. Ceci découle en partie des méthodes de paramétrage des scénarios – la différence entre les niveaux d'acceptation élevé et faible était relativement importante. Dans les scénarios où la distribution cible en priorité les TS, le modèle prédit que 6 310 (extrêmes : 2 349 – 10 118) infections seulement seraient prévenues (383 pour 100 000 habitants) suite à une réduction du niveau d'utilisation de 80 % à 30 % 10 ans après l'homologation. Ceci représente 36 % seulement de

11. Les limites de confiance ont été estimées en prédisant l'impact pour tous les ajustements du modèle et en rapportant la plage étendue à 95 % de ces ajustements.



l'impact du scénario optimal (scénario classé 14e parmi les 120 scénarios) (se reporter à l'Annexe 5).

De même, et en présumant que le microbicide est distribué aux TS et que tous les autres facteurs sont optimaux, une diminution de l'efficacité par acte sexuel d'un niveau élevé (85 %) à un niveau bas (35 %) réduirait l'impact à 39 % de l'impact du scénario optimal, abaissant le nombre prédit d'infections prévenues à 6 818 (extrêmes : 2 539 – 10 948) (scénario classé 13e parmi les 120 scénarios).

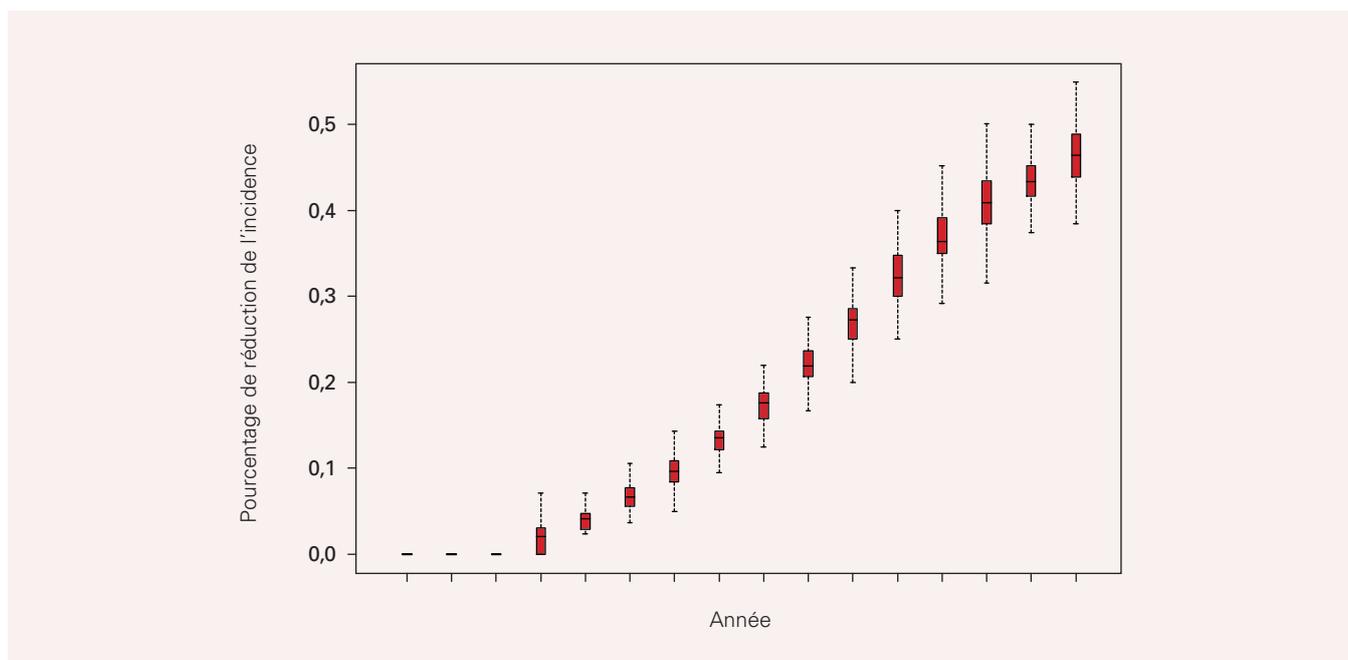
Impact sur le VIH dans 15 ans en Inde

Les projections précédentes offrent une estimation globale de l'impact de l'introduction progressive d'un microbicide sur une période de quinze ans. Pour tenter de mieux comprendre le potentiel probable à long terme d'un microbicide dans chacune des stratégies de distribution, il est également utile d'examiner comment il peut influencer les profils de l'incidence du VIH avec le temps et quel pourrait être son impact à l'année quinze, quand les taux de distribution atteignent la saturation.

La Figure 2.2 illustre les tendances temporelles dans la réduction de l'incidence d'infections au VIH pour le scénario le plus efficace, et montre comment le taux annuel d'infections prévenues continue d'augmenter avec le temps. Il est intéressant de souligner que la réduction de l'incidence continue à avoir tendance à augmenter à l'arrêt de l'intervention modélisée à l'année 15. Nous pourrions donc nous attendre à ce que des réductions additionnelles de l'incidence soient observées après la période de quinze ans, même si la couverture de la population a atteint la saturation. La continuation de la réduction de l'incidence après ce jalon temporel est le résultat de l'interruption de futures « chaînes d'infections ».

Le Tableau 2.4 indique le nombre moyen d'infections prévenues par 100 000 habitants chaque année et durant l'année finale de l'intervention modélisée. Pour l'ensemble des dix scénarios classés en tête, l'impact à l'année 15 est en moyenne égal à 2,4 fois environ l'impact moyen durant les 15 années de l'intervention. Après 15 ans, le meilleur ajustement du modèle prévoit une réduction relative de l'incidence par

Figure 2.2: Pourcentage de réduction de l'incidence d'infections au VIH dans une région urbaine du Sud de l'Inde avec le scénario le plus efficace¹²



12. Le diagramme à boîtes et moustaches en encadré illustre la plage des sorties du modèle en fonction du pourcentage de réduction de l'incidence dans le cadre de l'Inde pour chacune des années de l'intervention. Les valeurs moyennes sont indiquées par la barre noire dans la boîte rouge, la longueur de la boîte à moustaches rouge correspond à la zone dans laquelle 50 % des projections du modèle sont situées et les moustaches à la zone dans laquelle 95 % des projections du modèle sont situées. La longueur de la boîte et des moustaches indique le degré d'incertitude associé à la valeur moyenne.

Tableau 2.4 : Résumé de l'impact produit à l'année 15 dans une région urbaine du Sud de l'Inde à l'analyse qui utilise le meilleur ajustement du modèle

Scénario de distribution	Numéro du scénario	Réduction de l'incidence atteinte d'ici l'année 15 – population générale (%)	Réduction de l'incidence atteinte d'ici l'année 15 – TS (%)	Nombre annuel moyen d'infections prévenues par 100 000 habitants sur 15 ans	Nombre moyen d'infections prévenues par 100 000 habitants à l'année 15
TS en priorité – tous les autres facteurs étant optimaux	118	48,8	69,6	70	163
TS en priorité mais distribution maintenue restreinte	94	32,6	51,5	51	110
TS en priorité mais homologation lente	106	41,9	65,9	49	141
TS en priorité mais efficacité intermédiaire	119	32,6	52,4	49	112
TS en priorité mais régularité d'utilisation modérée	117	30,2	47,2	43	98
TS en priorité mais distribution maintenue restreinte ET homologation lente	82	27,9	48,2	36	96
TS en priorité mais distribution maintenue restreinte ET efficacité intermédiaire	95	23,3	37,7	35	75
TS en priorité mais homologation lente ET efficacité intermédiaire	107	27,9	49,0	34	97
TS en priorité mais distribution maintenue restreinte ET régularité d'utilisation modérée	93	20,9	33,7	31	66
Population générale – tous les autres facteurs étant optimaux	70	20,9	29,2	30	67

personne susceptible de contracter l'infection qui atteint 49 % dans la population globale et 70 % chez les TS seulement. À la comparaison des projections de l'impact des différents scénarios, nos résultats montrent comment des facteurs tels qu'un retard de l'homologation du produit et/ou un échec des initiatives introduites pour que les microbicides soient utilisés par ceux qui sont les plus vulnérables à l'infection au VIH peuvent amoindrir l'impact. Une possibilité est par exemple un produit qui est hautement efficace contre la transmission du VIH, conduisant à des niveaux d'acceptation et une régularité d'utilisation élevés [41]. Toutefois, l'homologation réglementaire et l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché sont lents, et le produit demeure par la suite disponible uniquement par l'intermédiaire des services de santé publique. Les décideurs choisissent une approche de distribution dans la population, si bien qu'une proportion relativement basse seulement des actes sexuels commerciaux bénéficient une

protection additionnelle contre le VIH. Compte tenu du fait que l'épidémie de VIH en Inde est hautement concentrée dans des groupes vulnérables tels que les TS, notre modélisation suggère que cette intervention résulterait en la prévention de 2 284 (extrêmes : 943 – 3 788) infections au VIH seulement sur 15 ans (138 par 100 000 habitants). Nous ne pouvons que souligner le contraste avec les 12 560 infections au VIH (762 pour 100 000) qui auraient été prévenues si ce même produit avait été introduit rapidement par l'intermédiaire de programmes axés sur les travailleuses du sexe, même si sa disponibilité est maintenue restreinte.

Résultats sur l'impact des microbicides en Afrique du Sud

Dans l'analyse relative à l'Afrique du Sud, 156 scénarios de distribution différents ont été modélisés. Le Tableau 2.5 présente les dix scénarios à l'impact projeté sur le VIH le



plus marqué (la série complète des projections de l'impact est fournie à l'Annexe 6). Pour ce cadre de l'Afrique du Sud, le scénario à l'impact le plus marqué (« optimal ») a été celui où l'homologation réglementaire est obtenue rapidement (1 an) et suivie d'une distribution dans la population générale combinée à une plus grande couverture des TS (par l'intermédiaire de programmes d'assistance à ce groupe), le microbicide ayant une efficacité préventive du VIH élevée (85 %) et étant disponible sans restriction (3 ans après l'homologation). Ce scénario présume que des niveaux élevés d'acceptation (80 % chez les TS et 30 % dans la population générale 10 ans après l'homologation) et de régularité d'utilisation (80 %) ont été atteints.

Le modèle a permis de prédire que près de 2,5 millions d'infections au VIH se développeraient sur 15 ans en l'absence de l'introduction de microbicides ou d'autres interventions nouvelles, et que 167 223 (extrêmes : 143 255 – 193 381)¹³ infections au VIH seraient prévenues

Il est intéressant de juxtaposer ces observations à celles dérivées de l'analyse pour l'Inde. Les projections indiquent que l'impact des microbicides sur le nombre d'infections au VIH prévenues par 100 000 habitants pourrait plus élevé, mais le pourcentage de réduction de l'incidence du VIH plus bas, en Afrique du Sud qu'en Inde. Ces observations concordent avec les projections modélisées de l'impact d'autres interventions de prévention du VIH dans des différentes situations épidémiologiques. Le pourcentage de réduction de l'incidence du VIH est plus bas parce que l'épidémie de VIH est hautement généralisée dans ce cadre ; il est donc plus difficile de demeurer indemne du VIH sur des périodes prolongées, car tout épisode de comportement sexuel non sécuritaire est associé à un risque important de transmission du VIH.

Selon nos projections, plus de 2 022 infections par 100 000 habitants pourraient être prévenues grâce à une distribution générale de microbicides combinée à une plus grande couverture des TS par l'intermédiaire de programmes

Tableau 2.5 : Résumé des dix scénarios classés en tête en matière d'impact en Afrique du Sud à l'analyse qui utilise le meilleur ajustement du modèle

Scénario de distribution	Infections prévenues	Infections prévenues / 100 000 habitants	Pourcentage par rapport au scénario optimal
Population générale + TS en priorité – tous les autres facteurs étant optimaux	167 223	2 930	100 %
Population générale – tous les autres facteurs étant optimaux	130 444	2 286	78 %
Population générale + TS en priorité mais homologation lente	124 333	2 179	74 %
Population générale + TS en priorité mais efficacité intermédiaire	115 392	2 022	69 %
Population générale + TS en priorité mais régularité d'utilisation modérée	101 544	1 779	61 %
Population générale + TS en priorité mais distribution maintenue restreinte	98 110	1 719	59 %
Population générale, mais homologation lente	97 887	1 715	59 %
Population générale, mais efficacité intermédiaire	90 973	1 594	54 %
Population générale + TS en priorité mais homologation lente ET efficacité intermédiaire	86 089	1 508	51 %
Population générale, mais régularité d'utilisation modérée	80 281	1 407	48 %

sur 15 ans dans ce scénario à l'impact le plus marqué. En utilisant le meilleur ajustement du modèle, ceci équivaut à 2 930 infections au VIH prévenues pour 100 000 infections.

d'assistance à ce groupe dans l'une ou l'autre des situations suivantes: 1) l'homologation réglementaire et l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché sont lents mais l'efficacité

13 . Les limites de confiance ont été estimées en prédisant l'impact pour tous les ajustements du modèle et en rapportant la plage étendue à 95 % de ces ajustements.

et la régularité d'utilisation du microbicide sont élevées ; 2) l'efficacité du microbicide est intermédiaire, mais les niveaux d'utilisation et d'acceptation sont élevés et le produit devient disponible sans restriction 3 ans après l'homologation.

De même, la modélisation suggère qu'il est possible de parvenir à un impact marqué avec un produit dont l'efficacité contre la transmission du VIH est intermédiaire caractérisé par une régularité d'utilisation élevée, un niveau d'acceptation important et une homologation rapide qui devient à la longue disponible sans restrictions.

Bien qu'une augmentation de la couverture des travailleuses du sexe soit associée à une amélioration de l'impact, le modèle suggère néanmoins qu'une stratégie de distribution dans la population générale pourrait également avoir un impact important. Plus de 2 286 infections par 100 000 habitants pourraient être prévenues avec une distribution générale de microbicides sans disponibilité accrue aux TS par des programmes d'assistance à ce groupe tant que l'efficacité et la régularité d'utilisation sont élevées, le niveau d'acceptation important, l'approbation rapide et l'accès au produit sans restrictions (3 ans après l'homologation). Dans ce cas également, nos projections indiquent qu'un nombre disproportionné des infections prévenues le sont parmi les TS et leurs clients (37 % des infections prévenues chez les hommes le sont chez des clients et 15 % de celles prévenues chez des femmes chez des TS). Ces pourcentages sont toutefois nettement plus bas que ceux de l'analyse pour l'Inde, car les caractéristiques de l'épidémie diffèrent dans les deux cadres.

Dans l'analyse pour l'Inde, il faut que le niveau d'acceptation soit élevé dans les 10 scénarios classés en tête en raison de l'importance relative d'une diminution à un niveau d'acceptation faible (de 80 % à 30 % chez les TS et de 30 % à 3 % dans la population générale, 10 ans après l'homologation). Ceci signifie que la modélisation prédit une prévention de 29 902 (extrêmes : 25 988 – 35 348) infections seulement si le niveau d'acceptation est bas [524 par 100 000 habitants, un impact qui correspond à 18 % de celui du scénario optimal (classé au 58e rang parmi les scénarios envisagés)]. Dans les scénarios de distribution générale (sans facilitation de l'accès aux TS), le modèle prédit qu'un scénario où le niveau d'acceptation est intermédiaire (couverture de 15 % 10 ans après l'homologation) produirait la prévention de 64 044 (extrêmes : 52 936 – 79 581) infections, c.-à-d. 1 122 pour 100 000 habitants (scénario classé au 19e rang parmi les 156

examinés, et au 7e rang parmi les 72 scénarios qui utilisent une distribution générale seulement).

Une diminution d'une efficacité élevée (85 %) à une efficacité basse (35 %) réduit l'impact projeté à 39 % de l'impact du scénario optimal, abaissant le nombre prédit d'infections prévenues à 65 837 (extrêmes: 56 621 – 77 075), c.-à-d. à 1 154 par 100 000 habitants, en présumant que le microbicide est distribué aux TS et que tous les autres facteurs sont optimaux (scénario classé au 18e rang parmi les 156 examinés). Parmi les scénarios qui font intervenir une distribution générale et plus grande couverture des jeunes (chez lesquels il était présumé que la délivrance demeurerait restreinte), le scénario à l'impact le plus marqué s'est classé au 11e rang parmi les 156 envisagés. Dans ce scénario, le modèle a indiqué que 79 977 (extrêmes : 66 064 – 99 794) infections au VIH seraient prévenues sur 15 ans (1 401 par 100 000 habitants).

Impact sur le VIH dans 15 ans dans la province du Gauteng, en Afrique du Sud

Là encore, il est intéressant d'examiner les tendances temporelles de la réduction de l'incidence de l'infection au VIH avec le temps. La Figure 2.3 illustre la diminution annuelle de l'incidence observée avec le scénario le plus efficace. La réduction annuelle de l'incidence progresse rapidement de l'année trois à l'année 12. Cette réduction continue d'être observée après l'année 12, mais à un taux plus progressif. Ceci coïncide avec le fait que le niveau d'acceptation atteint son maximum d'ici l'année 12 (dans ce scénario). La continuation de l'impact est là encore due à une prévention des chaînes d'infections futures, et les tendances qui ressortent de cette courbe suggèrent que les réductions additionnelles plus modestes de l'incidence pourraient être observées après la période de 15 ans examinée. Le scénario optimal en termes d'efficacité produit une réduction de 15 % de l'incidence par personne susceptible de contracter l'infection après 15 ans.

Le Tableau 2.6 indique le nombre moyen d'infections prévenues par 100 000 habitants chaque année et durant l'année 15. Pour l'ensemble des dix scénarios classés en tête, l'impact à l'année finale est en moyenne égal au double environ de l'impact moyen durant les 15 années de l'intervention.

Bien que nous ayons envisagé une gamme de combinaisons de scénarios qui font intervenir différentes permutations de variables, il est possible que plusieurs de



Figure 2.3: Pourcentage de réduction de l'incidence d'infections au VIH dans une région urbaine de l'Afrique du Sud avec le scénario le plus efficace¹⁴

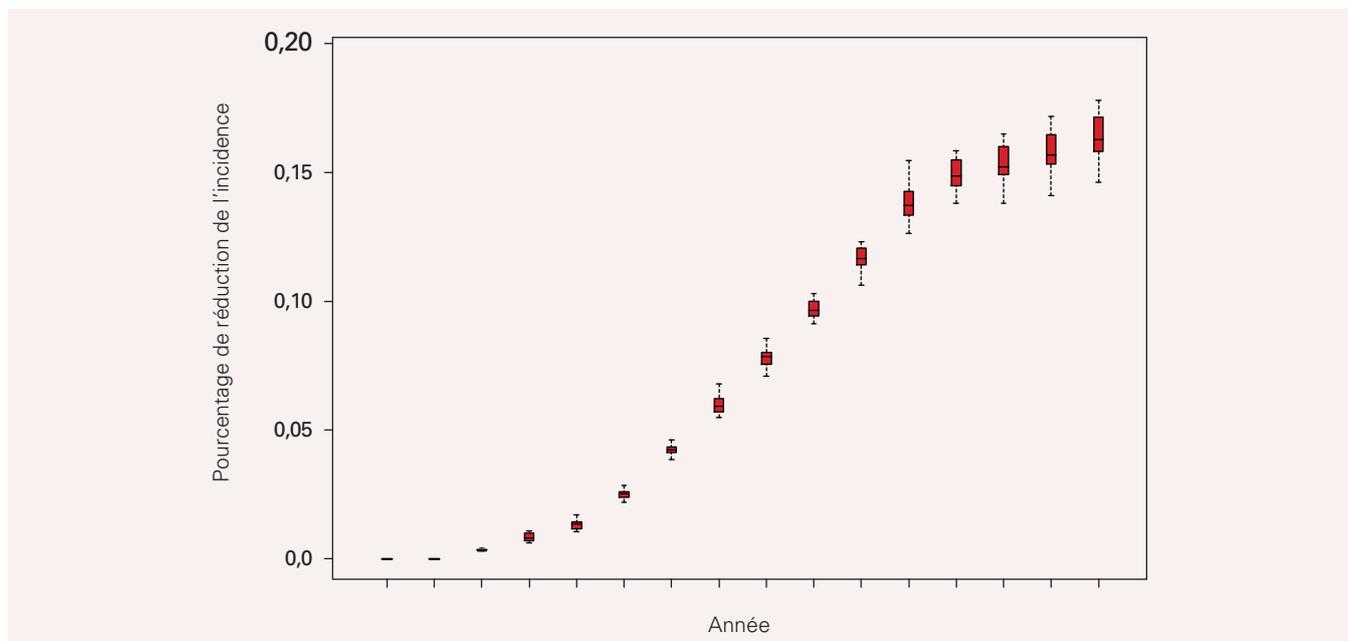


Tableau 2.6 : Résumé de l'impact produit à l'année 15 dans une région urbaine de l'Afrique du Sud à l'analyse qui utilise le meilleur ajustement du modèle

Scénario de distribution	Numéro du scénario	Réduction de l'incidence atteinte d'ici l'année 15 – population générale (%)	Réduction de l'incidence atteinte d'ici l'année 15 – TS (%)	Nombre annuel moyen d'infections prévenues par 100 000 habitants sur 15 ans	Nombre moyen d'infections prévenues par 100 000 habitants à l'année 15
Population générale + TS en priorité – tous les autres facteurs étant optimaux	154	14,6	26,3	195	373
Population générale – tous les autres facteurs étant optimaux	70	6,6	7,4	152	293
Population générale + TS en priorité mais homologation lente	142	13,7	25,4	145	359
Population générale + TS en priorité mais efficacité intermédiaire	155	10,1	18,7	135	254
Population générale + TS en priorité mais régularité d'utilisation modérée	153	9,0	16,6	119	223
Population générale + TS en priorité mais distribution maintenue restreinte	130	6,3	7,0	115	283
Population générale, mais homologation lente	52	8,1	17,8	114	205
Population générale, mais efficacité intermédiaire	71	4,6	5,2	106	203
Population générale + TS en priorité mais homologation lente ET efficacité intermédiaire	143	9,6	18,0	101	246
Population générale, mais régularité d'utilisation modérée	69	4,0	4,6	94	179

14 . La courbe en encadré illustre la plage des sorties du modèle en fonction du pourcentage de réduction de l'incidence dans le cadre d'Afrique du Sud pour chacune des années de l'intervention. Les valeurs moyennes sont indiquées par la barre noire dans la boîte rouge, la longueur de la boîte à moustaches rouge correspond à la zone dans laquelle 50 % des projections du modèle sont situées et les moustaches à la zone dans laquelle 95 % des projections du modèle sont situées. La longueur de la boîte et des moustaches indique le degré d'incertitude associé à la valeur moyenne.

celles-ci soient liées en pratique. Il est par exemple possible que la demande pour des produits et leur utilisation soient plus importantes si ces produits sont de haute efficacité que si leur efficacité est moindre. L'exemple qui suit illustre comment ces facteurs peuvent agir en combinaison. Imaginons un produit qui se caractérise par une haute efficacité contre la transmission du VIH et des niveaux d'acceptation et une régularité d'utilisation élevés [41]. Même si l'homologation réglementaire et l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché sont lents, le produit disponible uniquement par des filières de distribution dans la population générale sans facilitation de l'accès aux jeunes ou aux TS, et les voies de délivrance maintenues restreintes aux services de santé publique, le modèle prédit que 54 213 (extrêmes : 44 668 – 66 751) infections au VIH seraient prévenues sur 15 ans (950 par 100 000 habitants). En revanche, même si l'homologation réglementaire et l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché sont rapides et le microbicide disponible sans restriction 3 ans après l'homologation et distribué dans la population générale avec facilitation de l'accès aux TS, le modèle prédit que l'impact atteindrait le tiers seulement de celui du scénario où l'efficacité et le niveau d'utilisation sont élevés si le produit est d'une efficacité intermédiaire (50 %), conduisant à un niveau d'acceptation bas et à une régularité d'utilisation modérée [5]. Il en ressort que dans le processus de développement d'un produit, il est important de prendre en considération des formulations qui peuvent non seulement avoir une efficacité élevée, mais aussi avec lesquelles la garantie de régularité de la protection est optimale et dont la distribution pourrait à long terme faire intervenir une contribution nulle ou limitée du secteur de la santé.

« Une infection au VIH est recensée chez un nombre disproportionné de femmes. Pourtant, la plupart des options préventives demeurent axées sur une maîtrise de la transmission chez les hommes ».



Section 3

Analyse économique des stratégies de distribution de microbicides

Cette section présente les méthodes utilisées et les résultats de l'analyse économique des stratégies de distribution de microbicides. Cette analyse avait trois objectifs :

- Estimer les coûts de l'introduction de microbicides sur la base des différents scénarios de distribution envisagés dans chaque cadre.
- Estimer les coûts moyens et la rentabilité de différents scénarios de distribution.
- Évaluer si les scénarios de délivrance qui ont l'impact le plus marqué sont également les plus rentables.

Méthodes d'estimation des coûts de délivrance de microbicides

Pour estimer les coûts des différents scénarios de distribution envisagés, nous avons fait appel à des méthodes établies de détermination des coûts des interventions de prévention de l'infection au VIH [42]. L'analyse repose les coûts *économiques*, qui incluent la valeur de tous les éléments utilisés dans la matérialisation des services, même si ces services sont offerts ou entièrement couverts par des dons, le but étant de tenir compte de la totalité des ressources nécessaires à la mise en œuvre. Ceci diffère des coûts financiers, qui incluent uniquement les sorties qui sont vraiment déboursées mais ne tiennent pas compte des éléments qui font l'objet de dons ou de subventions. Les coûts pris en compte le sont du point de vue de l'*organisateur* et englobent toutes les dépenses encourues par l'organisateur de l'intervention, mais excluent celles infligées à d'autres. Par exemple, les coûts encourus par les femmes qui utilisent les services, tels que le temps de déplacement pour aller chercher le produit, ne sont pas pris en considération.

Pour l'analyse, l'intervention a été conceptualisée en tant qu'addition à des services existants plutôt qu'en tant que service vertical nouveau. Il est ainsi possible d'utiliser les coûts *différentiels* et l'efficacité pour déterminer s'il est judicieux d'ajouter les microbicides à des programmes en place. Les coûts inclus dans l'analyse différentielle sont limités aux dépenses additionnelles associées au nouveau

produit. Ils ne reflètent donc pas à la totalité des dépenses qui seraient nécessaires à la mise en place d'un service nouveau, qui engloberaient des coûts d'un plus haut niveau liés aux exigences programmatiques de l'infrastructure.

Les coûts différentiels englobés couvrent le prix du microbicide, un dépistage annuel du VIH, la distribution du produit, les communications interpersonnelles, les communications médiatiques de masse et la formation des intervenants. En Afrique du Sud, ces deux derniers facteurs sont modélisés en tant que dépenses fixes par programme ou par service de santé, respectivement, tandis que les autres sont modélisés sur la base du nombre de femmes touchées générées par le modèle épidémiologique. En Inde, nous avons obtenu et utilisé le coût moyen de formation des intervenants.

Comme il est coutume dans une analyse de la rentabilité, nous avons appliqué un *taux d'escompte* pour ramener les coûts et bénéfices futurs à leur valeur actuelle. Aux fins de l'analyse, nous avons utilisé à la fois des valeurs non actualisées et des valeurs auxquelles nous avons appliqué un taux d'escompte de 3 %.

Les estimations du coût unitaire potentiel d'un éventail de différentes présentations des produits ont été établies en collaboration avec des experts de l'IPM. Comme scénario de base pour l'analyse, nous avons envisagé un produit microbicide qui est utilisé quotidiennement et coûte 0,10 \$. Nous avons ensuite exploré la sensibilité des résultats à différents scénarios en termes de coûts et de niveaux d'utilisation (Tableau 3.1). Nous avons chiffré les hypothèses d'une utilisation quotidienne à coût faible et élevé (0,05 \$ et 1,00 \$, respectivement). Nous avons également envisagé des scénarios qui font appel à un produit à administration mensuelle à des coûts faibles ou élevés (1,00 \$ et 5,00 \$, respectivement).

Les estimations relatives au volume de microbicides requis ont été modélisées sur la base du nombre annuel de femmes touchées, de la régularité d'utilisation du produit et de la fréquence présumée d'application du produit (administrations quotidiennes ou mensuelles). Il est coutume d'introduire un certain degré de pertes dans un modèle. Pour cette analyse, nous avons présumé une perte de 10 % due



Table 3.1 : Suppositions concernant les coûts unitaires des produits (\$US au taux de 2008)

Scénario	Prix (\$)
Utilisation quotidienne	
Prix intermédiaire (Scénario de base)	0,10
Prix bas	0,05
Prix élevé	1,00
Utilisation mensuelle	
Prix bas	1,00
Prix élevé	5,00

à une non-utilisation du produit ou à un dépassement de la date de péremption.

Outre le prix du produit, l'estimation des coûts modélisés a également pris en considération les frais associés à la distribution du produit en question. Pour cela, nous avons compilé les coûts unitaires de différentes formes d'entrées dérivées de divers projets menés dans les pays concernés. Pour l'Inde, nous nous sommes en particulier fondés sur l'estimation en cours des coûts de l'initiative Avahan pour la prévention du VIH [43]. Pour l'Afrique du Sud, nous avons exploité d'autres études d'estimation des coûts menées par l'équipe ainsi que la littérature à plus vaste échelle sur ce sujet.

Nous envisageons une intervention par laquelle des microbicides sont fournis à des femmes séronégatives au VIH. En conséquence, et outre les coûts du produit, nous avons présumé que dans tous les scénarios, des services de CDV sont offerts chaque année à toutes les femmes touchées afin que seules les femmes séronégatives au VIH aient assurément accès au produit.

Dans le cas d'une distribution dans des services de santé, nous avons présumé que le personnel avait reçu une formation sur la manière de présenter le produit aux clients et de leur apprendre à l'utiliser efficacement. Nous avons supposé que cette formation serait introduite dans tous les services au cours de la phase de trois ans où la distribution est restreinte. Une autre supposition est que le personnel reçoit ensuite tous les 3 ans une brève formation de renforcement des compétences (à 1/3 de l'intensité de la formation de base).

En ce qui concerne la distribution en dehors des services de santé, nous avons envisagé que le produit serait distribué

par l'intermédiaire de filières non médicales après la phase de distribution restreinte, c.-à-d. à partir de l'année 4 si l'homologation réglementaire est rapide et de l'année 7 si cette homologation est lente. Pour cette distribution en dehors des services de santé, nous avons présumé que la dépendance des communications médiatiques de masse est plus élevée, conduisant à une augmentation de 30 % des coûts par programme. Il demeure nécessaire que les femmes fassent chaque année appel à des services de CDV. Les prestataires ne bénéficient d'aucune formation spéciale pour délivrer le produit (notons que tous les membres du personnel de cliniques ont reçu une formation durant la phase de distribution restreinte initiale, mais qu'un renforcement ultérieur des compétences n'est pas assuré).

En soutien de la distribution d'un microbicide dans la population, nous avons supposé que des communications médiatiques de masse sont utilisées durant les 5 années qui suivent la phase d'accès restreint de 3 ans pour informer la population générale et promouvoir l'utilisation du produit, cette activité médiatique étant ensuite progressivement diminuée.

Pour l'Afrique du Sud, nous avons modélisé les coûts d'une facilitation de l'accès aux jeunes en complément d'une distribution à la population générale dans des services de santé en incluant une campagne médiatique de masse additionnelle et les frais associés à une éducation de support par des pairs. De même, la stratégie mise en place pour faciliter l'accès des TS inclut le coût d'une éducation des TS par des pairs pour les informer et les encourager à consulter la clinique pour obtenir le produit. Les coûts unitaires utilisés pour cette analyse sont résumés à l'Annexe 10.

Évaluation de la rentabilité

Nous avons estimé les coûts de distribution du produit dans les différents scénarios en utilisant un modèle de tableur qui lie les projections du modèle concernant le nombre annuel de femmes touchées dans les différentes populations (quand approprié) aux estimations des coûts. Nous avons évalué le coût par infection au VIH prévenue en divisant ces estimations des coûts par les nombres cumulatifs d'infections au VIH prévenues tels que projetés par le modèle épidémiologique (Section 2).

Pour déterminer si une stratégie de distribution donnée est « rentable » ou non, il est nécessaire de la comparer à d'autres interventions possibles. Deux critères peuvent

être utilisés pour comparer la rentabilité d'interventions sanitaires : le nombre d'infections au VIH prévenues et le nombre d'années de vie gagnées ajusté sur l'incapacité (DALY, pour « disability adjusted life year»). L'utilisation du nombre d'infections au VIH prévenues permet de comparer la rentabilité à celle d'autres interventions de prévention du VIH, tandis que le nombre de DALY gagnées permet une comparaison avec des interventions sanitaires à plus vaste échelle. Dans l'analyse de la rentabilité, les DALY sont spécifiques au cadre puisqu'elles utilisent une valeur pour l'âge moyen au diagnostic de l'infection, la durée de la maladie et l'âge au décès. Pour l'Inde, il est estimé que 26 DALY en moyenne sont gagnées par infection au VIH prévenue. Pour l'Afrique du Sud, il est estimé que la prévention d'une infection au VIH se traduit par 25 DALY gagnées environ.

Le rapport sur le développement 1993 de la Banque mondiale [44] suggère des valeurs génériques seuils pour les rapports coûts-efficacité. Dans les pays à revenu intermédiaire tels que l'Inde et l'Afrique du Sud, cette valeur est estimée à 100 \$ par DALY (en \$US au taux de 1993). Ajustée à 2008, cette valeur devient 173 \$ par DALY. Ceci est ensuite traduit en un seuil de rentabilité qui est de 1 425 \$ par infection au VIH prévenue en Inde et de 3 005 \$ par infection au VIH prévenue en Afrique du Sud, et toute intervention de prévention d'un coût moindre peut donc être qualifiée de « rentable ». En Afrique du Sud, le coût de la prévention de la transmission materno-fœtale du VIH est compris entre 2 029 \$ et 4 728 \$ par infection au VIH prévenue (81 \$ - 189 \$ par DALY), et celui du traitement d'IST chez des TS à environ 2 574 \$ par infection au VIH prévenue (103 \$ par DALY gagnée).

Résultats concernant la rentabilité en Inde

Le Tableau 3.2 répertorie les dix scénarios de distribution qui se classent en tête en termes d'efficacité dans un scénario de base où un microbicide coûtant 0,10 \$ est utilisé quotidiennement, les valeurs non actualisées et actualisées étant fournies. Les résultats complets sont présentés à l'Annexe 8. Toutes ces stratégies utilisent une distribution axée sur les travailleuses du sexe et font appel à un mélange de stratégies de délivrance

par l'intermédiaire des services de santé et de filières non médicales. À l'analyse des rapports coûts-efficacité non actualisés qui utilise un seuil étant de 1 425 \$ par infection au VIH prévenue, toutes les stratégies envisagées seraient considérées comme rentables. Quand les valeurs actualisées sont utilisées, les cinq scénarios classés en tête sont rentables et les cinq suivants sont proches de l'être. La comparaison entre le classement selon la rentabilité et le classement selon l'impact ont conduit à des résultats en général très similaires : les neuf stratégies classées en tête en termes d'impact et de rentabilité ont été les mêmes, encore que leur ordre a légèrement varié. La principale différence a concerné les stratégies de distribution à l'échelle de la population. Les projections en termes d'impact ont classé au dixième rang un scénario de distribution dans la population générale d'un produit efficace utilisé à une régularité élevée. Toutefois, cette approche ne serait pas considérée comme rentable puisque les seuils acceptés ne sont dans ce cas pas atteints. Ceci s'explique par le fait que les stratégies de distribution dans la population générale sont significativement plus coûteuses compte tenu du vaste nombre de personnes qu'il faut toucher et auxquelles le microbicide doit être fourni. Étant donné que la prévalence du VIH dans la population générale est basse, cette approche est relativement inefficace et elle n'est pas associée à la prévention d'un grand nombre d'infections au VIH.

En reflet la nature différentielle de l'estimation des coûts, le prix du microbicide représente invariablement le facteur qui pèse le plus lourdement dans le profil des composants des coûts de chacun des scénarios ci-dessus (60 % - 73 %). Viennent ensuite les coûts des communications interpersonnelles et de la promotion (11 % - 18 %), de la formation (6 % - 11 %), des services de CDV (5 % - 9 %) et de la délivrance (1 % - 12 %). Un aspect intéressant qui ressort de la comparaison des profils des coûts des diverses stratégies est que les scénarios caractérisés par la régularité de protection la plus élevée sont associés à une plus grande utilisation de microbicides, et représentent donc une situation où une proportion plus importante des coûts est due au produit.

15 . Le nombre d'années de vie ajusté sur l'incapacité (DALY, pour « disability adjusted life year ») a initialement été utilisé dans le rapport sur le développement 1993 de la Banque mondiale intitulé « Investing in Health ». Ce critère correspond au total actualisé et pondéré des valeurs estimées représentant les années de différents niveaux de morbidité et les années de vie gagnées en prévenant ou en traitant un problème de santé spécifique. En ce qui concerne l'infection au VIH, le critère inclut une estimation de la durée de la morbidité du VIH et le nombre moyen d'années de vie gagnées par la prévention d'une infection au VIH.



Les coûts de distribution totaux et moyens sont indiqués au Tableau 3.3. Pour les stratégies axées sur les TS, le total projeté des coûts non actualisés est compris entre 9,9 millions et 10,2 millions de dollars sur la période de 15 ans et correspond à une moyenne de 213 \$ à 378 \$ par femme touchée et par année. Pour les stratégies de distribution dans la population générale les plus efficaces, le total des coûts est beaucoup plus élevé -

approximativement 48 millions de dollars sur la période de 15 ans, et correspond à une moyenne de 42 \$ par femme touchée et par année. Le Tableau 3.4 montre comment les évaluations des coûts et de la rentabilité du scénario optimal peuvent varier avec le prix du microbicide ou si le produit peut être utilisé une fois par mois. Comme nous pouvons nous y attendre, l'approche la plus rentable fait appel à un produit à administration mensuelle relativement

Tableau 3.2 : Les dix scénarios de distribution d'un microbicide les plus rentables dans le District de Mysore, en Inde (en \$US au taux de 2008)

Classement	Cible de la distribution et caractéristiques associées	Après actualisation		Sans actualisation	
		Infections au VIH prévenues	C-E*	Infections au VIH prévenues	C-E
1	TS, filières non médicales, homologation rapide, niveau d'acceptation élevé, efficacité élevée, régularité d'utilisation élevée	10,696	788	17,390	585
2	TS, services de santé, homologation rapide, niveau d'acceptation élevé, efficacité élevée, régularité d'utilisation élevée	7,879	1,048	12,560	790
3	TS, filières non médicales, homologation rapide, niveau d'acceptation élevé, efficacité intermédiaire, régularité d'utilisation élevée	7,408	1,138	12,015	846
4	TS, filières non médicales, homologation lente, niveau d'acceptation élevé, efficacité élevée, régularité d'utilisation élevée	6,984	1,154	12,015	803
5	TS, filières non médicales, homologation rapide, niveau d'acceptation élevé, efficacité élevée, régularité d'utilisation basse	6,520	1,236	10,564	915
6	TS, services de santé, homologation lente, niveau d'acceptation élevé, efficacité élevée, régularité d'utilisation élevée	5,313	1,499	8,965	1,067
7	TS, services de santé, homologation rapide, niveau d'acceptation élevé, efficacité élevée, régularité d'utilisation élevée	5,473	1,509	8,701	1,141
8	TS, services de santé, homologation rapide, niveau d'acceptation élevé, efficacité intermédiaire, régularité d'utilisation élevée	4,823	1,656	7,661	1,249
9	TS, filières non médicales, homologation lente, niveau d'acceptation élevé, efficacité intermédiaire, régularité d'utilisation élevée	4,846	1,664	8,368	1,161
10	TS, filières non médicales, homologation rapide, niveau d'acceptation élevé, efficacité intermédiaire, régularité d'utilisation basse	4,534	1,777	7,327	1,320
Stratégie de distribution dans la population générale la plus rentable					
44	Distribution générale, filières non médicales, homologation rapide, niveau d'acceptation élevé, efficacité élevée, régularité d'utilisation élevée	4,584	7,959	7,415	6,470

*C-E = Rapport coûts-efficacité (coût par infection au VIH prévenue), TS = travailleuses du sexe

bon marché, tandis que la rentabilité de la délivrance d'un produit diminue considérablement avec un microbicide à coût unitaire plus élevé.

Résultats concernant la rentabilité en Afrique du Sud

Parmi les 156 scénarios modélisés, 37 se sont révélés rentables au seuil de 3 005 \$ par infection au VIH prévenue défini par la Banque mondiale. Parmi ces scénarios rentables, 23 correspondaient à des scénarios d'interventions combinées dans la population et chez les TS, neuf à des scénarios d'interventions dans la population générale seulement par l'intermédiaire de filières non

Tableau 3.3: Coûts moyens de distribution par microbicide distribué et par année-femme touchée dans le District de Mysore, État du Karnataka, Inde

Cible de la distribution :	Coûts totaux non actualisés (\$)	Microbicides distribués	Femmes touchées	Coût par microbicide distribué (\$)	Coût par femme touchée (\$)
Groupe visé, divergence par rapport à une situation où tous les facteurs sont optimaux					
TS, filières non médicales, homologation rapide, niveau d'acceptation élevé, efficacité élevée, régularité d'utilisation élevée	10,165,997	13,258,414	45,406	0.77	224
TS, services de santé, homologation rapide, niveau d'acceptation élevé, efficacité élevée, régularité d'utilisation élevée	9,926,236	9,586,198	32,829	1.04	302
TS, filières non médicales, homologation rapide, niveau d'acceptation élevé, efficacité intermédiaire, régularité d'utilisation élevée	10,165,997	13,258,414	45,406	0.77	224
TS, filières non médicales, homologation lente, niveau d'acceptation élevé, efficacité élevée, régularité d'utilisation élevée	9,712,097	10,004,020	34,260	0.97	283
TS, filières non médicales, homologation rapide, niveau d'acceptation élevé, efficacité élevée, régularité d'utilisation basse	9,668,806	8,286,509	45,406	1.17	213
TS, services de santé, homologation lente, niveau d'acceptation élevé, efficacité élevée, régularité d'utilisation élevée	9,562,562	7,379,759	25,273	1.30	378
TS, services de santé, homologation rapide, niveau d'acceptation élevé, efficacité élevée, régularité d'utilisation élevée	9,926,236	9,586,198	32,829	1.04	302
TS, services de santé, homologation rapide, niveau d'acceptation élevé, efficacité intermédiaire, régularité d'utilisation élevée	9,566,754	5,991,374	32,829	1.60	291
TS, filières non médicales, homologation lente, niveau d'acceptation élevé, efficacité intermédiaire, régularité d'utilisation élevée	9,712,097	10,004,020	34,260	0.97	283
TS, filières non médicales, homologation rapide, niveau d'acceptation élevé, efficacité intermédiaire, régularité d'utilisation basse	9,668,806	8,286,509	45,406	1.17	213
Distribution générale, filières non médicales, homologation rapide, niveau d'acceptation élevé, efficacité élevée, régularité d'utilisation élevée	47,977,279	336,715,319	1,153,135	0.14	42



Tableau 3.4 : Analyse de la sensibilité des résultats pour l'Inde à l'effet du prix du microbicide et de la fréquence d'utilisation

Cible de la distribution :		Coût par microbicide distribué*	Coût par femme touchée (\$)	infection au VIH prévenue (\$)	% de changement du coût, en \$, par infection prévenue par rapport au scénario de base
Scénario optimal en terme de rentabilité : TS, services de santé, homologation rapide, niveau d'acceptation élevé, efficacité élevée, régularité d'utilisation élevée	Prix (\$)				
Utilisation quotidienne (scénario de base)		0,10	0,77	224	585
Prix bas		0,05	0,72	209	546
Prix élevé		1,00	1,67	487	1,271
Utilisation mensuelle					
Prix bas		1,00	0,70	204	533
Prix élevé		5,00	0,63	243	634

* Les coûts indiqués ne sont pas actualisés.

médicales, un à un scénario d'interventions combinées dans la population et chez les jeunes et quatre à des scénarios d'interventions dans la population générale par l'intermédiaire de services de soins (se reporter également à l'Annexe 8).

Le Tableau 3.5 présente les coûts actualisés et non actualisés par infection au VIH prévenue pour les quatre scénarios classés en tête qui utilisent une distribution dans la population générale ainsi que pour les scénarios classés en tête qui utilisent une distribution dans la population générale seulement et chez les jeunes, respectivement. Il est intéressant de noter que

le scénario le plus rentable, avec lequel le coût actualisé par infection au VIH prévenue est de 1 678 \$, n'est pas un scénario dans lequel tous les facteurs sont optimaux, mais un qui présume qu'un microbicide hautement efficace au niveau d'acceptation bas est fourni à la population générale par l'intermédiaire des services de santé avec facilitation de l'accès aux TS dans ces mêmes services. Une étude plus approfondie de ces résultats inattendus a montré que cette stratégie est celle à laquelle le rapport le plus élevé d'infections prévenues par femmes touchées est atteint (0,05). Toutefois, la portée de l'impact de cette stratégie a été limitée - prévenant

Tableau 3.5 : Les dix scénarios de distribution d'un microbicide les plus rentables en Afrique du Sud

Classement	Scénario	Scénario de distribution : divergence par rapport à une situation où tous les facteurs sont optimaux	Avec actualisation (3 %)		Sans actualisation	
			Infections au VIH prévenues	C-E	Infections au VIH prévenues	C-E
1	124	Population générale + TS par l'intermédiaire des services de santé, niveau d'acceptation bas	13,977	1,678	19,262	1,570
2	148	Population générale + TS par l'intermédiaire de filières non médicales, niveau d'acceptation bas	21,585	1,786	29,902	1,716
3	112	Population générale + TS par l'intermédiaire des services de santé, homologation lente & niveau d'acceptation bas	10,289	1,881	14,540	1,790
4	136	Population générale + TS par l'intermédiaire de filières non médicales, homologation lente & niveau d'acceptation bas	15,694	1,930	22,306	1,870
9	70	Population générale par l'intermédiaire de filières non médicales, tous les autres facteurs étant optimaux	94,574	2,182	130,444	2,150
27	34	Population générale par l'intermédiaire des services de santé, tous les autres facteurs étant optimaux	51,559	2,738	70,142	2,695
35	106	Population générale + jeunes, tous les autres facteurs étant optimaux	58,583	2,948	79,977	2,887

un total de 13 977 infections au VIH (valeurs actualisées) - car le degré de couverture atteint est limité par une délivrance dans les services de santé. L'intervention à échelle beaucoup plus vaste qui combine un ciblage des TS par l'intermédiaire d'un programme de proximité à une intervention dans la population générale demeure rentable, mais se classe à un rang plus bas, car les ressources requises pour effectuer la distribution au niveau de la population sont proportionnellement beaucoup plus importantes. Toutefois, le classement des programmes de plus vaste envergure pourrait être éventuellement amélioré avec une certaine limitation de l'échelle de couverture visée. Dans ce cadre, la comparaison de la proportion des coûts qui sont consacrés aux différents types de paramètres entrés dans le projet met en évidence une grande variation dans le profil des coûts d'un scénario à un autre (Annexe 8). Les coûts unitaires des microbicides représentent là encore la proportion des dépenses la plus importante, atteignant en moyenne 46 % dans l'ensemble des scénarios envisagés mais sur une plage allant de 19 % à 74 % selon le scénario. La proportion des coûts totaux consacrée aux campagnes médiatiques de masse

a été de 18 % en moyenne, mais sur une plage allant de 3 % à 53 % selon la stratégie considérée. Les coûts relatifs des services de CDV et de délivrance du produit ont été assez constants (atteignant en moyenne 17 % et 15 %, respectivement), et les coûts proportionnels de formation et des communications interpersonnelles ont été comparativement bas dans l'ensemble des scénarios. Les coûts de distribution totaux et moyens sont indiqués au Tableau 3.6 pour les stratégies classées en tête. Pour les stratégies axées sur les TS classées en tête, le total projeté des coûts non actualisés est compris entre 26 millions et 51 millions de dollars sur la période de 15 ans, ce qui correspond à une moyenne comprise entre 76 \$ et 87 \$ par femme touchée chaque année. Les stratégies de faible envergure ont des coûts unitaires relativement élevés par microbicide distribué et par années-femmes touchées, car les dépenses fixes du programme sont réparties sur des paramètres à coûts variables comparativement limités. Toutefois, il en ressort également que certaines de ces stratégies de faible envergure sont hautement rentables en raison des nombres élevés d'infections au VIH prévenues par femme touchée.

Tableau 3.6 : Coûts moyens de distribution par microbicide distribué et par années-femmes touchées dans la province du Gauteng, en Afrique du Sud

Scénario	Cible de la distribution : Groupe visé, divergence par rapport à une situation où tous les facteurs sont optimaux	Coûts totaux non actualisés (\$)	Microbicides distribués	Années-femmes touchées	Coût par microbicide distribué (\$)	Coût par femme touchée (\$)
124	Population générale + TS par l'intermédiaire des services de santé, niveau d'acceptation bas	30,238,917	108,051,237	370,038	0,28	81,72
148	Population générale + TS par l'intermédiaire de filières non médicales, niveau d'acceptation bas	51,302,590	195,677,600	670,129	0,26	76,56
112	Population générale + TS par l'intermédiaire des services de santé, homologation lente & niveau d'acceptation bas	26,025,145	86,896,902	297,592	0,30	87,45
136	Population générale + TS par l'intermédiaire de filières non médicales, homologation lente & niveau d'acceptation bas	41,707,972	152,639,470	522,738	0,27	79,79
70	Population générale par l'intermédiaire de filières non médicales, tous les autres facteurs étant optimaux	280,394,302	1,920,667,735	6,577,629	0,15	42,63
34	Population générale par l'intermédiaire des services de santé, tous les autres facteurs étant optimaux	189,035,433	1,044,404,113	3,576,726	0,18	52,85
106	Jeunes, tous les autres facteurs étant optimaux	230,877,744	1,166,325,060	3,994,264	0,20	57,80

16. L'Annexe 6 fournit les nombres d'infections prévenues par femmes touchées pour tous les scénarios.

17. Années-femmes fait référence au fait que le nombre annuel de femmes touchées est modélisé, puis ajouté sur 15 ans. Il peut s'agir de la même femme touchée à titre répété ou de femmes différentes chaque année.



Tableau 3.7 : Comparaison des classements en fonction de l'impact et de la rentabilité dans la province du Gauteng, en Afrique du Sud

Scénario	Population visée et filière de distribution, par comparaison à une situation où tous les facteurs sont optimaux	Classement en fonction de l'impact (sans actualisation)	Classement en fonction du C-E (avec actualisation)
124	TS par l'intermédiaire des services de santé, niveau d'acceptation bas	79	1
148	TS par l'intermédiaire de filières non médicales, niveau d'acceptation bas	58	2
112	TS par l'intermédiaire des services de santé, homologation lente & niveau d'acceptation bas	92	3
136	TS par l'intermédiaire de filières non médicales, homologation lente & niveau d'acceptation bas	71	4
154	TS par l'intermédiaire des services de santé, tous les autres facteurs étant optimaux	1	5
130	TS, délivrance restreinte	6	6
142	TS, délivrance sans restriction, homologation lente	3	7
118	TS, délivrance restreinte, homologation lente	13	8
70	Population générale, tous les autres facteurs étant optimaux	2	9
52	Population générale, homologation réglementaire lente	7	10

La comparaison des classements en fonction de l'impact et de la rentabilité, respectivement, souligne que la rentabilité dépend des profils de risque des femmes (Tableau 3.7). Bien que les 3 scénarios les plus rentables aient un impact faible, ce sont les trois qui viennent en tête dans le classement en fonction du nombre d'infections prévenues par femme touchée. Les 3 scénarios classés en tête en termes d'impact figurent néanmoins parmi les 10 scénarios les plus rentables.

Dans l'analyse ci-dessus, la modélisation envisage un produit microbicide qui est utilisé quotidiennement et coûte 0,10 \$ par application. Une diminution de moitié du prix entraînerait une réduction de 20 % du coût par infection au VIH prévenue, tandis qu'une augmentation du prix à 1 \$ compromettrait véritablement la rentabilité des microbicides, le coût étant dans ce cas estimé à 7 123 \$ par infection au VIH prévenue (Tableau 3.8). L'utilisation d'un produit à administration mensuelle produirait une diminution de 38 % du coût par infection au VIH prévenue. Même à un prix de 1 \$, les coûts demeureraient plus bas, la diminution du coût par infection au VIH prévenue atteignant alors 26 %. La rentabilité d'un microbicide à administration mensuelle coûtant 3,01 \$ serait comparable à celle d'un produit utilisé quotidiennement coûtant 0,10 \$.

Tableau 3.8 : Analyse de la sensibilité des résultats pour l'Afrique du Sud à l'effet du prix du microbicide et de la fréquence d'utilisation

Sur la base du scénario le plus rentable [Cible de la distribution : TS, par l'intermédiaire des services de santé, niveau d'acceptation bas (scénario 124)] et d'une rentabilité non actualisée.

Prix	Coût (\$)	Divergence par rapport à l'estimation centrale	Coût (\$)	Divergence par rapport à l'estimation centrale
Coût par microbicide distribué (\$) *				
Fréquence d'utilisation	Quotidienne		Mensuelle	
\$0,05	0,11	-60%	0,09	-69%
\$0,1	0,28	0%	0,17	-38%
\$1,00	12,70	4438%	2,06	636%
\$5,00	283,49	101199%	17,53	6165%
Coût par femme touchée (\$)				
Fréquence d'utilisation	Quotidienne		Mensuelle	
\$0,05	65,66	-20%	50,13	-39%
\$0,1	81,72	0%	50,65	-38%
\$1,00	370,80	354%	60,16	-26%
\$5,00	1,656	1926%	102,40	25%
Coût par infection au VIH prévenue (\$)				
Fréquence d'utilisation	Quotidienne		Mensuelle	
\$0,05	1,261	-20%	963	-39%
\$0,1	1,570	0%	973	-38%
\$1,00	7,123	354%	1156	-26%
\$5,00	31,806	1926%	1967	25%

* Les coûts indiqués ne sont pas actualisés.

« Des investissements importants ont été consacrés à l'élaboration d'outils de prévention du VIH efficaces pour les femmes, y compris des microbicides »



Section 4

Discussion

Après des consultations approfondies, nous avons reproduit un éventail de scénarios d'introduction possibles dans une région urbaine du Sud de l'Inde et une région urbaine d'Afrique du Sud, le but étant d'identifier des stratégies optimales pour introduire un produit. Les résultats ont indiqué que différentes approches et rapidités de délivrance peuvent aboutir à une disparité des niveaux d'impact - qui vont de décevants à impressionnants. Nos observations illustrent en particulier l'ampleur à laquelle l'impact d'un produit est influencé non seulement par les caractéristiques de ce produit, mais aussi par la rapidité de son introduction et par le degré auquel sa distribution demeure ou non restreinte. En pratique, la couverture globale d'un produit dépendra essentiellement du niveau auquel les populations visées ont accès aux mécanismes de distribution proposés. Des stratégies basées sur la population qui s'étendent au-delà d'une délivrance par des services de santé peuvent sembler idéales. En pratique toutefois, de nombreuses années peuvent s'écouler avant que de telles stratégies puissent être utilisées – l'introduction initiale étant probablement restreinte à une délivrance sur ordonnance seulement des produits.

Prises en considération isolément, les projections du modèle donnent des indications sur les méthodes de distribution susceptibles d'avoir l'impact le plus marqué sur la santé publique. Dans les deux cadres, ces projections illustrent l'importance en puissance d'un microbicide et combien il est urgent d'assurer la distribution de produits sûrs et efficaces aussi rapidement et à une échelle aussi vaste que possible. Elles reconfirment également qu'il est important de veiller à ce que des microbicides soient utilisés par ceux qui sont les plus vulnérables à l'infection au VIH - et à ce que les travailleuses du sexe aient accès à des microbicides dans un cadre épidémie de VIH concentrée comme généralisée. Toutefois, le défi qui en résulte est de parer à toute stigmatisation ultérieure du produit, qui pourrait limiter son utilisation potentielle durant des relations sexuelles non commerciales, y compris les relations entre des travailleuses du sexe et leurs partenaires sexuels non commerciaux.

Les analyses complémentaires des rapports coûts-efficacité montrent qu'il existe un éventail de scénarios plausibles dans lesquels la distribution d'un microbicide pourrait se

révéler hautement rentable dans les deux cadres examinés. Il en émerge par ailleurs que « plus vaste » n'est pas nécessairement synonyme de « meilleur ». En Inde, seules les stratégies de distribution axées sur les travailleuses du sexe sont rentables. En Afrique du Sud, et outre la rentabilité de certains programmes de distribution à vaste échelle, des stratégies plus ciblées qui ne produisent pas nécessairement un impact absolu marqué sur le VIH peuvent néanmoins également se montrer rentables et méritent donc d'être explorées.

Dans l'ensemble, nos résultats indiquent que les microbicides représenteront probablement une addition importante à l'arsenal d'options préventives disponibles à l'heure actuelle, et offrent en particulier des possibilités de prévention plus étendues aux femmes. Les microbicides ont un rôle important dans un contexte d'épidémie établie comme généralisée, et un produit efficace distribué rapidement et sur des bases informées fera une différence considérable. Toutefois, le risque de retards bureaucratiques et de distribution inefficace et lente ne peut pas être écarté. Les données disponibles sur les taux de distribution de contraceptifs devraient servir de points de référence de ce qui est au minimum réalisable. Nous ne devons pas perdre de vue la réalité épidémique dans différentes situations et ses implications dans l'identification des priorités pour l'introduction de microbicides. Les attentes doivent être suffisamment réalistes pour que les défis et obstacles probables ne soient pas ignorés, mais aussi suffisamment visionnaires pour que la barre ne soit pas fixée à un niveau trop bas. En définitive en effet, le succès dans le domaine des microbicides dépend non seulement de l'identification d'un produit utile, mais aussi de la capacité à rendre les systèmes en place et organismes financiers et politiques en mesure de promouvoir son approbation rapide et son introduction efficace.

Conclusion

Notre modélisation épidémiologique nous permet de conclure que, dans un cadre épidémiologique spécifique, les microbicides pourraient conduire à des réductions significatives et rentables de l'incidence de nouvelles infections au VIH et qu'ils représentent probablement une addition importante à l'arsenal de combinaisons préventives dont nous disposons à l'heure actuelle. Pour exploiter au maximum le potentiel protecteur de ces produits, il sera important de veiller à ce que les microbicides soient accessibles et utilisés par ceux qui sont les plus vulnérables à l'infection au VIH dans un cadre épidémie de VIH concentrée comme généralisée, y compris aux travailleuses du sexe.

Indépendamment du cadre, l'efficacité probable d'un microbicide contre le VIH a été identifiée comme un facteur central affectant l'acceptabilité du produit et son marché potentiel, encore que les aspects relatifs aux coûts (notamment si un produit serait gratuit ou non au point de délivrance), au plaisir, à l'accessibilité et à l'efficacité contraceptive aient également une importance.

Outre l'efficacité préventive du microbicide et sa facilité d'emploi par les femmes, les stratégies de distribution et le rythme auquel le produit est introduit et utilisé détermineront l'impact de cette nouvelle technologie préventive potentielle sur l'épidémie de VIH. Cette analyse aide à comprendre les interrelations entre les divers paramètres que sont les caractéristiques du produit, sa disponibilité et son utilisation, et elle peut guider l'optimisation des stratégies d'introduction d'un produit en identifiant des scénarios qui associent impact préventif et rentabilité.

L'impact préventif possible des microbicides sur l'épidémie de VIH justifie les investissements consacrés à cette nouvelle approche prophylactique, et nous sensibilise aux besoins futurs en matière de planification soignée et prospective de la mise en œuvre d'initiatives.

Références bibliographiques

1. Merson M, et al., HIV Prevention 1: *The history and challenge of HIV prevention*. The Lancet, (Aug 2008.): p. P7-20.
2. Nutall, J., et al., *Anti-HIV Microbicides: Paving the Way Forward, in From the Ground Up: Building Comprehensive HIV/AIDS Care Programs in Resource-Limited Settings*, M.a. Richard G. Marlink and M. Sara J. Teitelman, Editors. 2008, Elizabeth Glaser Pediatric AIDS Foundation.
3. Balzarini, J. and L. Van Damme, *Intravaginal and intrarectal microbicides to prevent HIV infection*. CMAJ 2005. 172(4): p. 461-4.
4. Scholand, S.J., J.A. DeSimone, and R.J. Pomerantz, *Anti-HIV-1 microbicides – ‘chemical condoms’ designed to limit the scourge of the HIV-1 pandemic*. Curr Pharm Design, 2005. 11: p. 3747-56.
5. Nuttall, J, et al, *The Future of HIV Prevention: Prospects for an Effective Anti-HIV Microbicide*. Infect Dis Clin N Am, 2007. 21 p. 219-239.
6. Cohen, J. *Till death do us part*. Science, 2004. 304(5670): p. 513.
7. Weller, S. and K. Davis, *Condom effectiveness in reducing heterosexual HIV transmission (Cochrane Review)*. In: The Cochrane Library, Issue 2. 2004, Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
8. Holmes, K., R. Levine, and M. Weaver, *Effectiveness of condoms in preventing STIs*. Bulletin of the World Health Organization 2004. 82(6): p. 399-478.
9. PATH, U. *Female condom: A powerful tool for protection*. 2006, Seattle: UNFPA, PATH.
10. Ulin, P.R.M. Cayemittes, and R. Gringle, *Bargaining for life: women and the AIDS epidemic in Haiti, in Women's Experiences with HIV/AIDS*. L.D. Long and M.E. Ankrah, Editors. 1997, Columbia University Press: New York. p. 91-111.
11. UNAIDS. AIDS epidemic update : 2007 [cited 2007 December]; Available from: www.unaids.org/en/KnowledgeCentre/HIVData/EpiUpdate/EpiUpdArchive/2007/default.asp.
12. (WHO), W.H.O. *The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. AIDS epidemic update: December 2005. Special report on HIV prevention*. 2005 [cited; Available from: http://www.unaids.org/epi/2005/doc/EPIupdate2005_pdf_en/epi-update2005_en.pdf.
13. Hallett, T.B. et al. *Understanding the impact of male circumcision interventions on the spread of HIV in southern Africa*. PLoS ONE, 2008. 3(5): p. e2212.
14. Nagelkerke, N. et al. Modeling the public health impact of male circumcision for HIV prevention in high prevalence areas in Africa. *BMV Infectious Diseases*, 2007. 7(16).
15. White, R.G. et al. *Male circumcision for HIV prevention in sub-Saharan Africa: who, what and when?* AIDS, 2008. 22(14): p. 1841-50.
16. Desai, K. et al. *The role of sexually transmitted infections in male circumcision effectiveness against HIV—insights from clinical trial simulation*. Emerg Themes Epidemiol, 2006. 3: p. 19.
17. Kahn, J.G. E. Marseille, and B. Auvert, *Cost-effectiveness of male circumcision for HIV prevention in a South African setting*. PLoS Med, 2006. 3(12): p. e517.
18. Gray, R.H. et al. *The impact of male circumcision on HIV incidence and cost per infection prevented: a stochastic simulation model from Rakai, Uganda*. AIDS, 2007. 21(7): p. 845-50.
19. Baggaley, R.F., G.P. Garnett, and N.M. Ferguson, *Modelling the impact of antiretroviral use in resource-poor settings*. PLoS Med, 2006. 3(4): p. e124.
20. Wilson, D.P, et al, *The paradoxical effects of using antiretroviral-based microbicides to control HIV epidemics*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008. 105(28): p. 9835-40.
21. Phillips, K.A. and S. Fernyak, *The cost-effectiveness of expanded HIV counselling and testing in primary care settings: a first look*. AIDS, 2000. 14(14): p. 2159-69.
22. Pinkerton, S.D., et al., *Cost-effectiveness of a community-level HIV risk reduction intervention*. Am J Public Health, 1998. 88(8): p. 1239-42.
23. Vickerman, P., et al., *The importance of context: model projections on how microbicide impact could be affected by the underlying epidemiologic and behavioral situation in 2 African settings*. Sex Transm Dis, 2006. 33(6): p. 397-405.

24. Watts, C.H. and P. Vickerman, *The impact of microbicides on HIV and STD transmission: model projections*. AIDS, 2000. 15 (Suppl 1): p. S43-S44.
25. Foss, A., et al., *Shifts in condom use following microbicide introduction: should we be concerned?* AIDS, 2003. 17: p. 1227-1237.
26. Smith, R.J., et al., *Evaluating the potential impact of vaginal microbicides to reduce the risk of acquiring HIV in female sex workers*. AIDS, 2005. 19(4): p. 413-21.
27. Karmon, E., M. Potts, and W.M. Getz, *Microbicides and HIV: help or hindrance? J Acquir Immune Defic Syndr*, 2003. 34(1): p. 71-5.
28. Stover, J., et al., *The global impact of scaling up HIV/AIDS prevention programs in low- and middle-income countries*. Science, 2006. 311(5766): p. 1474-6.
29. Williams, J.R., et al., *What is the achievable effectiveness of the India AIDS Initiative intervention among female sex workers under target coverage? Model projections from southern India*. Sex Transm Infect, 2006. 82: p. 372-80.
30. Rottingen, J.A., D.W. Cameron, and G.P. Garnett, *A systematic review of the epidemiologic interactions between classic sexually transmitted diseases and HIV: how much really is known?* Sex Transm Dis, 2001. 28(10): p. 579-97.
31. Kumaranayake, L., et al., *The cost-effectiveness of HIV preventive measures among injecting drug users in Svetlogorsk, Belarus*. Addiction, 2004. 99: p. 1665 - 1576.
32. Freedberg, K.A., et al., *Clinical impact and cost-effectiveness of antiretroviral therapy in India: starting criteria and second-line therapy*. Aids, 2007. 21 Suppl 4: p. S117-28.
33. Fang, C.T., et al., *Cost-effectiveness of highly active antiretroviral therapy for HIV infection in Taiwan*. J Formos Med Assoc, 2007. 106(8): p. 631-40.
34. Wilson, D.P. and P.M. Coplan, *Mathematical models and health economic aspects of microbicides*. Current Opinion in HIV and AIDS, 2008. 3: p. 587 - 592.
35. Terris-Prestholt, F., et al. *Using Women's Preferences to Design A Microbicide Distribution Strategy In South Africa*. Poster number A-072-0171-14623. in 17th International AIDS Conference. 2008. Mexico City.
36. 1., N., Adopted from Rogers EM, Diffusion of Innovations. 1995, New York: Free Press and p11, and Markus, M.L. (1987). Toward a "critical mass" theory of interactive media: Universal access, interdependence and diffusion. *Communication Research*, 14, 491-511.
37. Garnett, G.P. and R.M. Anderson, *Strategies for limiting the spread of HIV in developing countries: conclusions based on studies of the transmission dynamics of the virus*. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol, 1995. 9(5): p. 500-13.
38. Rehle, T.M., et al., *AVERT: a user-friendly model to estimate the impact of HIV/sexually transmitted disease prevention interventions on HIV transmission*. Aids, 1998. 12 Suppl 2: p. S27-35.
39. Weinstein, M.C., et al., *Cost-effectiveness analysis of AIDS prevention programs: concepts, complications and illustrations*, in *Confronting AIDS*, C.F. Turner, H.G. Miller, and L.E. Moses, Editors. 1989, National Academy Press: Washington DC. p. 471-499.
40. Williams, J.R., et al. *The AVAHAN HIV-prevention intervention programme in India: preliminary modelling results on potentially achievable levels of effectiveness in XVI International AIDS Conference*. 2006. Toronto, Canada.
41. Terris-Prestholt, F., et al. *Determinants of South African Women's Demand for New Barrier Methods and their Distribution: Analysis of a Discrete Choice Experiment*. in IAEN. 2008. Cuernavaca.
42. Kumaranayake, L., et al., *Costing Guidelines for HIV/AIDS Prevention Strategies. UNAIDS Best Practice Collection - Key Materials*. 2000, UNAIDS: Geneva.
43. Steen, R., et al., *Pursuing scale and quality in STI interventions with sex workers: Initial results from Avahan India AIDS Initiative*. Sex Transm Infect 2006. 82: p. 381-385.
44. Bank, W., 1993 World Development Report: *Investing in Health*. 1993, World Bank: Washington.

45. Bowden, F.J. and G.P. Garnett, *Trichomonas vaginalis* epidemiology: parameterising and analysing a model of treatment interventions. *Sex Transm Infect*, 2000. 76(4): p. 248-256.
46. Krieger, J.N. and J.F. Alderete, Chapter 43: *Trichomonas vaginalis* and Trichomoniasis, in *Sexually Transmitted Diseases*, K.K. Holmes, et al., Editors. 1999, McGraw-Hill: USA. p. 479-485.
47. Van Der Pol, B., et al., *Prevalence, Incidence, Natural History, and Response to Treatment of Trichomonas vaginalis Infection among Adolescent Women*. *J Infect Dis*, 2005. 192(12): p. 2039-2044.
48. Nyirjesy, P., et al., *Difficult-to-treat trichomoniasis: results with paromomycin cream*. *Clin Infect Dis*, 1998. 26(4): p. 986-8.
49. White, R.G., et al., *Can population differences explain the contrasting results of the Mwanza, Rakai, and Masaka HIV/sexually transmitted disease intervention trials?: a modeling study*. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2004. 37(4): p.1500-1513.
50. Sparling, P.F., Chapter 34: *Natural history of syphilis*, in *Sexually Transmitted Diseases*, K.K. Holmes, et al., Editors. 1999, McGraw-Hill: USA. p. 473-478.
51. Chesson, H.W., et al., *New HIV cases attributable to syphilis in the USA: estimates from a simplified transmission model*. *Aids*, 1999. 13(11): p. 1387-96.
52. Cates, W., Jr., R.B. Rothenberg, and J.H. Blount, *Syphilis control. The historic context and epidemiologic basis for interrupting sexual transmission of Treponema pallidum*. *Sex Transm Dis*, 1996. 23(1): p. 68-75.
53. Hook, E.W., 3rd, *Biomedical issues in syphilis control*. *Sex Transm Dis*, 1996. 23(1): p. 5-8.
54. Garnett, G.P., et al., *The natural history of syphilis. Implications for the transmission dynamics and control of infection*. *Sex Transm Dis*, 1997. 24(4): p. 185-200.
55. Wawer, M.J., et al., *Rates of HIV-1 Transmission per Coital Act, by Stage of HIV-1 Infection, in Rakai, Uganda*. *J Infect Dis*, 2005. 191(9): p. 1403-9.
56. Royce, R.A., et al., *Sexual transmission of HIV*. *N Engl J Med*, 1997. 336(15): p. 1072-8.
57. Mastro, T.D. and I. de Vincenzi, Probabilities of sexual HIV-1 transmission. *AIDS*, 1996. 10 Suppl A: p. S75-82.
58. Leynaert, B., A.M. Downs, and I. de Vincenzi, *Heterosexual transmission of human immunodeficiency virus: variability of infectivity throughout the course of infection*. *European Study Group on Heterosexual Transmission of HIV*. *Am J Epidemiol*, 1998. 148(1): p. 88-96.
59. Korenromp, E.L., et al., *Model-based evaluation of single-round mass treatment of sexually transmitted diseases for HIV control in a rural African population*. *AIDS*, 2000. 14(5): p. 573-93.
60. Gray, R.H., et al., *probability of HIV-1 transmission per coital act in monogamous, heterosexual, HIV-1-discordant couples in Rakai, Uganda*. *Lancet*, 2001. 357: p. 1149-1153.
61. Baggaley, R., et al., *Systematic review of HIV-1 transmission probabilities in absence of antiretroviral therapy*. 2004, Imperial College: London.
62. Pilcher, C.D., et al. *Semen viral dynamics in acute HIV infection: implications for sexual transmission [Abstract ThOrC1489]*. in 14th International AIDS Conference. 2002. Barcelona, Spain.
63. Morgan, D., et al., *Progression to symptomatic disease in people infected with HIV-1 in rural Uganda: prospective cohort study*. *BMJ*, 2002. 324(7331): p. 193-6.
64. Post, F.A., et al., *AIDS in Africa—survival according to AIDS-defining illness*. *S Afr Med J*, 2001. 91(7): p. 583-6.
65. Over, M. and P. Piot, *Human immunodeficiency virus infection and other sexually transmitted diseases in developing countries: public health importance and priorities for resource allocation*. *J Infect Dis*, 1996. 174 Suppl 2: p. S162-75.
66. Floridia, M., et al., *HIV-related morbidity and mortality in patients starting protease inhibitors in very advanced HIV disease (CD4 count of < 50 cells/microL): an analysis of 338 clinical events from a randomized clinical trial*. *HIV Med*, 2002. 3(2): p. 75-84.
67. Ruxrungtham, K. and P. Phanuphak, *Update on HIV/AIDS in Thailand*. *J Med Assoc Thai*, 2001. 84 Suppl 1: p. S1-17.

68. Srinivasa Rao, A.S. and S.K. Hira, *Evidence of shorter incubation period of HIV-1 in Mumbai, India*. Int J STD AIDS, 2003. 14(7): p. 499-500.
69. Hira, S.K., et al., *The natural history of human immunodeficiency virus infection among adults in Mumbai*. Natl Med J India, 2003. 16(3): p. 126-31.
70. Morgan, D., et al., *HIV-1 infection in rural Africa: is there a difference in median time to AIDS and survival compared with that in industrialized countries?* AIDS, 2002. 16(4): p. 597-603.
71. Wald, A., et al., *Polymerase chain reaction for detection of herpes simplex virus (HSV) DNA on mucosal surfaces: comparison with HSV isolation in cell culture*. J Infect Dis, 2003. 188(9): p. 1345-51.
72. Bryson, Y., et al., *Risk of acquisition of genital herpes simplex virus type 2 in sex partners of persons with genital herpes: a prospective couple study*. J Infect Dis, 1993. 167(4): p. 942-6.
73. Corey, L., et al., *Once-daily valacyclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes*. N Engl J Med, 2004. 350(1): p. 11-20.
74. Mertz, G.J., et al., *Transmission of genital herpes in couples with one symptomatic and one asymptomatic partner: a prospective study*. J Infect Dis, 1988. 157(6): p. 1169-77.
75. Wald, A., et al., *Effect of condoms on reducing the transmission of herpes simplex virus type 2 from men to women*. Jama, 2001. 285(24): p. 3100-6.
76. Benedetti, J.K., J. Zeh, and L. Corey, *Clinical reactivation of genital herpes simplex virus infection decreases in frequency over time*. Ann Intern Med, 1999. 131(1): p. 14-20.
77. Cheong, W.K., et al., *Clinical and laboratory study of first episode genital herpes in Singapore*. International Journal of STD & AIDS, 1990. 1(3): p. 195-198.
78. Corey, L., et al., *Genital herpes simplex virus infections: clinical manifestations, course, and complications*. Ann Intern Med, 1983. 98(6): p. 958-72.
79. Diamond, C., et al., *Clinical course of patients with serologic evidence of recurrent genital herpes presenting with signs and symptoms of first episode disease*. Sex Transm Dis, 1999. 26(4): p. 221-5.
80. Corey, L. and A. Wald, Chapter 21: *Genital herpes, in Sexually Transmitted Diseases*, K.K. Holmes, et al., Editors. 1999, McGraw-Hill: USA. p. 285-312.
81. Koelle, D.M., et al., *Asymptomatic reactivation of herpes simplex virus in women after the first episode of genital herpes*. Ann Intern Med, 1992. 116(6): p. 433-7.
82. Lafferty, W.E., et al., *Recurrences after oral and genital herpes simplex virus infection. Influence of site of infection and viral type*. N Engl J Med, 1987. 316(23): p. 1444-9.
83. Benedetti, J., L. Corey, and R. Ashley, *Recurrence rates in genital herpes after symptomatic first-episode infection*. Ann Intern Med, 1994. 121(11): p. 847-54.
84. Corey, L., et al., *Recombinant glycoprotein vaccine for the prevention of genital HSV-2 infection: two randomized controlled trials*. Chiron HSV Vaccine Study Group. Jama, 1999. 282(4): p. 331-40.
85. Langenberg, A.G., et al., *A prospective study of new infections with herpes simplex virus type 1 and type 2*. Chiron HSV Vaccine Study Group. N Engl J Med, 1999. 341(19): p. 1432-8.
86. Foss, A.M., et al. *Dynamic modelling of HSV-2 transmission: issues in structural uncertainty in Royal Statistical Society Conference*. 2007. York, UK.
87. Sexton, J., G. Garnett, and J.A. Rottingen, *Metaanalysis and metaregression in interpreting study variability in the impact of sexually transmitted diseases on susceptibility to HIV infection*. Sex Transm Dis, 2005. 32(6): p. 351-7.
88. Laga, M., et al., *Non-ulcerative sexually transmitted diseases as risk factors for HIV-1 transmission in women: results from a cohort study*. Aids, 1993. 7(1): p. 95-102.
89. Quinn, T.C., et al., *Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1*. Rakai Project Study Group. N Engl J Med, 2000. 342(13): p. 921-9.
90. Pilcher, C.D., et al., *Brief but efficient: acute HIV infection and the sexual transmission of HIV*. J Infect Dis, 2004. 189(10): p. 1785-92.

91. Corey, L., et al., *The Effects of Herpes Simplex Virus-2 on HIV-1 Acquisition and Transmission: A Review of Two Overlapping Epidemics*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2004. 35(5): p. 435-445.
92. Reynolds, S.J., et al., *Recent herpes simplex virus type 2 infection and the risk of human immunodeficiency virus type 1 acquisition in India*. J Infect Dis, 2003. 187(10): p. 1513-21.
93. Korenromp, E.L., et al., *Estimating the magnitude of STD cofactor effects on HIV transmission*. Sex Transm Dis, 2001. 28: p. 613-621.
94. Wald, A. and K. Link, *Risk of human immunodeficiency virus infection in herpes simplex virus type 2-seropositive persons: a meta-analysis*. J Infect Dis, 2002. 185(1): p. 45-52.
95. Ramjee, G., et al., *The Impact of Incident and Prevalent Herpes Simplex Virus-2 Infection on the Incidence of HIV-1 Infection Among Commercial Sex Workers in South Africa*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2005. 39(3): p. 333-339.
96. Freeman, E.E., et al., *Herpes simplex virus 2 infection increases HIV acquisition in men and women: systematic review and meta-analysis of longitudinal studies*. AIDS, 2006. 20(1): p. 73-83.
97. Mbopi-Keou, F.X., et al., *Interactions between herpes simplex virus type 2 and human immunodeficiency virus type 1 infection in African women: opportunities for intervention*. J Infect Dis, 2000. 182(4): p. 1090-6.
98. Schacker, T., et al., *Changes in plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA associated with herpes simplex virus reactivation and suppression*. J Infect Dis, 2002. 186(12): p. 1718-25.
99. Wright, P.W., et al., *A prospective study of genital herpes simplex virus type 2 infection in human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)-seropositive women: correlations with CD4 cell count and plasma HIV-1 RNA level*. Clin Infect Dis, 2003. 36(2): p. 207-11.
100. Serwadda, D., et al., *Human immunodeficiency virus acquisition associated with genital ulcer disease and herpes simplex virus type 2 infection: a nested case-control study in Rakai, Uganda*. J Infect Dis, 2003. 188(10): p. 1492-7.
101. Mole, L., et al., *The impact of active herpes simplex virus infection on human immunodeficiency virus load*. J Infect Dis, 1997. 176(3): p. 766-70.
102. Weller, S., K. Davis, and E.P. Woolthuis, *Condom effectiveness in reducing heterosexual HIV transmission (review)*. 2002 [Updated 2005], The Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 1. Art. No.: CD003255. DOI: 10.1002/14651858.CD003255. : Oxford.
103. Pinkerton, S.D. and P.R. Abramson, *Effectiveness of condoms in preventing HIV transmission*. Social Science and Medicine, 1997. 44(9): p. 1303-12.
104. Schacker, T., et al., *Frequency of symptomatic and asymptomatic herpes simplex virus type 2 reactivations among human immunodeficiency virus-infected men*. J Infect Dis, 1998. 178(6): p. 1616-22.
105. Nagot, N., et al., *Longitudinal assessment of HIV-1 and HSV-2 shedding in the genital tract of West African women*. J. Acquir. Immune Defic. Syndr., 2005. 39: p. 632-4
106. Augenbraun, M., et al., *Increased Genital Shedding of Herpes Simplex Virus Type 2 in HIV-Seropositive Women*. Ann Intern Med, 1995. 123(11): p. 845-847.
107. LeGoff, J., et al., *Cervicovaginal HIV-1 and herpes simplex virus type 2 shedding during genital ulcer disease episodes*. AIDS, 2007. 21: p.1569-78.
108. Hennessey, K.A., et al., *AIDS onset at high CD4+ cell levels is associated with high HIV load*. AIDS Res Hum Retroviruses, 2000. 16(2): p. 103-7.
109. McClelland, R.S., et al., *Association between cervical shedding of herpes simplex virus and HIV-1*. AIDS, 2002. 16(18): p. 2425-30.
110. Pais, P., *HIV and India: looking into the abyss*. Trop. Med. Int. Health, 1996. 1: p. 295-304.
111. India, G.o. *Census of India (2001)*. 2001 [cited 2007 19th December 2007]; Available from: <http://www.censusindia.gov.in/>

- 112.** Report, *Integrated Biological and Behavioural Assessment (ISSA) Special Behavioural Survey (SBS) of female sex workers (FSWs) from Mysore, Karnataka, India, collected in 2006 within the monitoring and evaluation of Avahan, the India AIDS Initiative.* 2006.
- 113.** Report, *Integrated Biological and Behavioural Assessment (ISSA) Face-To-Face Interview (FTFI) of the General Population Survey from Mysore, Karnataka, India, collected in 2007 within the monitoring and evaluation of Avahan, the India AIDS Initiative.* 2007.
- 114.** Report, *Avahan group anonymous Polling Booth Survey (PBS) of the General Population Survey (GPS) from Mysore, Karnataka, India, collected in 2007 within the monitoring and evaluation of Avahan, the India AIDS Initiative.* (2007). 2007.
- 115.** Africa, G.o.S. *Statistics South Africa.* 2004 [cited 2008 3rd January 2008]; Available from: <http://www.statssa.gov.za/>
- 116.** Dunkle, K.L., et al., *Risk factors for HIV infection among sex workers in Johannesburg, South Africa.* *Int J STD AIDS*, 2005. 16: p. 256-61.
- 117.** Pettifor, A.E., et al., *HIV and sexual behaviour among young South Africans: a national survey of 15-24 year olds.* 2003.
- 118.** Report, *Reproductive Health Research Unit Behavioural Sentinel Survey data report - Clients of family planning - Gauteng.* 2000.
- 119.** Report, *Reproductive Health Research Unit Behavioural Sentinel Survey data report - Commercial sex workers - Gauteng.* 2000.
- 120.** Report, *Reproductive Health Research Unit Behavioural Sentinel Survey data report - Male STD clinic attenders - Gauteng.* 2000.
- 121.** Shisana, O., et al., *South African National HIV Prevalence, HIV Incidence, Behaviour.* (2005).
- 122.** Delany, S., *Descriptive study on the characteristics of men attending STD services in Johannesburg, South Africa.* RHRU technical report. 1998.
- 123.** Ramjee, G. and E. Gouws E, *Prevalence of HIV among truck drivers visiting sex workers in KwaZulu-Natal, South Africa.* *Sex Transm Dis* 2002. 29: p. 44-9.
- 124.** Ballard, R.C., *HIV/RPR surveillance report among STD clinic attenders.* 2000.
- 125.** Johnson, L.F., D.J. Coetzee, and R.E. Dorrington, *Sentinel surveillance of sexually transmitted infections in South Africa: a review.* *Sex Transm Infect* 2005. 81: p. 287-93.
- 126.** Ramjee, G., S.S. Karim, and A.W. Sturm, *Sexually transmitted infections among sex workers in KwaZulu-Natal, South Africa.* *Sex Transm Dis*, 1998. 25: p. 346-9.
- 127.** Chen, C., et al., *Human immunodeficiency virus infection and genital ulcer disease in South Africa. The herpetic connexion.* *Sex Transm Dis*, 2000. 27: p. 21-29.
- 128.** Garnett, G.P. and R.M. Anderson, *Balancing sexual partnerships in an age and activity stratified model of HIV transmission in heterosexual populations.* *IMA J Math Appl Med Biol*, 1994. 11(3): p. 161-92.
- 129.** Weinstein, M.C., et al., *Cost-effectiveness analysis of AIDS prevention programs: concepts, complications and illustrations, in Confronting AIDS: Sexual behaviour and intravenous drug use,* C.F. Turner, H.G. Miller, and L.E. Moses, Editors. 1989, National Academy Press: Washington DC. p. 471-499.

www.ipm-microbicides.org

Siège de l'IPM

8401 Colesville Road
Suite 200
Silver Spring, MD 20910
États-Unis

Tél. +1-301-608-2221

Fax +1-301-608-2241

**Bureau de l'IPM en
Afrique du Sud**

Main Street 121
Paarl 7646
Afrique du Sud
Adresse postale
P.O. Box 3460
Paarl, 7620
Afrique du Sud

Tél. +27-21-860-2300

Fax +27-21-860-2308

**Bureau de l'IPM en
Belgique**

Rue du Trône, 98
3^{ème} étage
1050 Brussels
Belgique

Tél. +32(0)-2-507-1234

Fax +32(0)-2-507-1222

**IPM – Service de
matériaux pour les
essais cliniques**

3894 Courtney Street
Suite 170
Bethlehem, PA 10817
États-Unis

Tél. +1-484-893-1050

Fax +1-484-893-1057