



THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée par

Maud Trépard-Normand

Née le 17 août 1990 à Rennes

**Etude coût-efficacité
du remboursement
de la
chimio prophylaxie
antipalustre chez les
patients voyageant
en Afrique sub-
saharienne.**

**Thèse soutenue à Rennes le 6
novembre 2018**

Devant le jury composé de :

Jean-Pierre GANGNEUX

Professeur, CHU de Rennes / président

Emma BAJEUX

Praticien hospitalier, CHU de Rennes / directrice

Pierre TATTEVIN

Professeur, CHU Rennes / co-directeur de thèse

Emmanuel ALLORY

Maitre de conférences, CHU Rennes / examinateur

Ronan GARLAN TEZEC

Maitre de conférences, CHU Rennes / examinateur

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Nom Prénom	Sous-section CNU
ANNE-GALIBERT Marie-Dominique	Biochimie et biologie moléculaire
BARDOU-JACQUET Edouard	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
BELAUD-ROTUREAU Marc-Antoine	Histologie; embryologie et cytogénétique
BELLISSANT Eric	Pharmacologie fondamentale; pharmacologie clinique; addictologie
BELOEIL Hélène	Anesthésiologie-réanimation; médecine d'urgence
BENDAVID Claude	Biochimie et biologie moléculaire
BENSALAH Karim	Urologie
BEUCHEE Alain	Pédiatrie
BONAN Isabelle	Médecine physique et de réadaptation
BONNET Fabrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques; gynécologie médicale
BOUDJEMA Karim	Chirurgie générale
BOUGET Jacques	
Professeur des Universités en surnombre	Thérapeutique; médecine d'urgence; addictologie
BOUGUEN Guillaume	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
BOURGUET Patrick	
Professeur des Universités Emérite	Biophysique et médecine nucléaire
BRASSIER Gilles	Neurochirurgie
BRETAGNE Jean-François Professeur des Universités Emérite	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie

BRISSOT Pierre	
Professeur des Universités Emérite	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
CARRE François	Physiologie
CATROS Véronique	Biologie cellulaire
CATTOIR Vincent	Bactériologie-virologie; hygiène hospitalière
CHALES Gérard	
Professeur des Universités Emérite	Rhumatologie
CORBINEAU Hervé	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
CUGGIA Marc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
DARNAULT Pierre	Anatomie
DAUBERT Jean-Claude Professeur des Universités Emérite	Cardiologie
DAVID Véronique	Biochimie et biologie moléculaire
DAYAN Jacques (Professeur associé)	Pédopsychiatrie; addictologie
DE CREVOISIER Renaud	Cancérologie; radiothérapie
DECAUX Olivier	Médecine interne; gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie
DESRUES Benoît	Pneumologie; addictologie
DEUGNIER Yves	
Professeur des Universités en surnombre + Consultanat	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
DONAL Erwan	Cardiologie
DRAPIER Dominique	Psychiatrie d'adultes; addictologie
DUPUY Alain	Dermato-vénéréologie

ECOFFEY Claude	Anesthésiologie-réanimation; médecine d'urgence
EDAN Gilles	Neurologie
FERRE Jean Christophe	Radiologie et imagerie Médecine
FEST Thierry	Hématologie; transfusion
FLECHER Erwan	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
FREMOND Benjamin	Chirurgie infantile
GANDEMER Virginie	Pédiatrie
GANDON Yves	Radiologie et imagerie Médecine
GANGNEUX Jean-Pierre	Parasitologie et mycologie
GARIN Etienne	Biophysique et médecine nucléaire
GAUVRIT Jean-Yves	Radiologie et imagerie Médecine
GODEY Benoit	Oto-rhino-laryngologie
GUGGENBUHL Pascal	Rhumatologie
GUIGUEN Claude Professeur des Universités Emérite	Parasitologie et mycologie
GUILLÉ François	Urologie
GUYADER Dominique	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
HAEGELEN Claire	Anatomie
HOUOT Roch	Hématologie; transfusion

HUSSON Jean-Louis	
Professeur des Universités Emérite	Chirurgie orthopédique et traumatologique
HUTEN Denis	
Professeur des Universités Emérite	Chirurgie orthopédique et traumatologique
JEGO Patrick	Médecine interne; gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie
JEGOUX Franck	Oto-rhino-laryngologie
JOUNEAU Stéphane	Pneumologie; addictologie
KAYAL Samer	Bactériologie-virologie; hygiène hospitalière
KERBRAT Pierre, RETRAITE	Cancérologie; radiothérapie
LAMY DE LA CHAPELLE Thierry	Hématologie; transfusion
LAVIOLLE Bruno	Pharmacologie fondamentale; pharmacologie clinique; addictologie
LAVOUE Vincent	Gynécologie-obstétrique; gynécologie médicale
LE BRETON Hervé	Cardiologie
LE GUEUT Mariannick	
Professeur des Universités en surnombre + consultanat	Médecine légale et droit de la santé
LE TULZO Yves	Réanimation; médecine d'urgence
LECLERCQ Christophe	Cardiologie
LEDERLIN Mathieu	Radiologie et imagerie Médecine
LEGUERRIER Alain	
Professeur des Universités Emérite	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
LEJEUNE Florence	Biophysique et médecine nucléaire

LEVEQUE Jean	Gynécologie-obstétrique; gynécologie médicale
LIEVRE Astrid	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
MABO Philippe	Cardiologie
MAHE Guillaume	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
MALLEDANT Yannick	
Professeur des Universités Emérite	Anesthésiologie-réanimation; médecine d'urgence
MENER Eric (Professeur associé)	
	Médecine générale
MEUNIER Bernard	Chirurgie digestive
MICHELET Christian	
Professeur des Universités en surnombre	Maladies infectieuses; maladies tropicales
MOIRAND Romain	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
MORANDI Xavier	Anatomie
MOREL Vincent (Professeur associé)	
	Epistémologie clinique
MOSSER Jean	Biochimie et biologie moléculaire
MOURIAUX Frédéric	Ophtalmologie
MYHIE Didier (Professeur associé)	
	Médecine générale
ODENT Sylvie	Génétique
OGER Emmanuel	Pharmacologie fondamentale; pharmacologie clinique; addictologie

PARIS Christophe	
PERDRIGER Aleth	Rhumatologie
PLADYS Patrick	Pédiatrie
RAVEL Célia	Histologie; embryologie et cytogénétique
REVEST Matthieu	Maladies infectieuses; maladies tropicales
RICHARD de LATOUR Bertrand (Professeur associé)	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
RIFFAUD Laurent	Neurochirurgie
RIOUX-LECLERCQ Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
ROBERT-GANGNEUX Florence	Parasitologie et mycologie
ROPARS Mickaël	Chirurgie orthopédique et traumatologique
SAINT-JALMES Hervé	Biophysique et médecine nucléaire
SAULEAU Paul	Physiologie
SEGUIN Philippe	Anesthésiologie-réanimation; médecine d'urgence
SEMANA Gilbert	Immunologie
SIPROUDHIS Laurent	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
SOMME Dominique	Médecine interne; gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie
SOULAT Louis (Professeur associé)	Thérapeutique; médecine d'urgence; addictologie
SULPICE Laurent	Chirurgie générale

TADIÉ Jean Marc	Réanimation; médecine d'urgence
TARTE Karin	Immunologie
TATTEVIN Pierre	Maladies infectieuses; maladies tropicales
TATTEVIN-FABLET Françoise (Professeur associé)	Médecine générale
THIBAUT Ronan	Nutrition
THIBAUT Vincent	Bactériologie-virologie; hygiène hospitalière
THOMAZEAU Hervé	Chirurgie orthopédique et traumatologique
TORDJMAN Sylvie	Pédopsychiatrie; addictologie
VERHOYE Jean-Philippe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
VERIN Marc	Neurologie
VIEL Jean-François	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
VIGNEAU Cécile	Néphrologie
VIOLAS Philippe	Chirurgie infantile
WATIER Eric	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique; brûlologie
WODEY Eric	Anesthésiologie-réanimation; médecine d'urgence

Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

Nom Prénom	Sous-section CNU
ALLORY Emmanuel (Maître de conférence associé des universités de MG)	Médecine générale
AME-THOMAS Patricia	Immunologie
AMIOT Laurence (Baruch)	Hématologie; transfusion
ANSELMi Amédéo	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BEGUE Jean-Marc	Physiologie
BERTHEUIL Nicolas	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
BOUSSEMART Lise	Dermato-vénéréologie
CABILLIC Florian	Biologie cellulaire
CAUBET Alain	Médecine et santé au travail
CHHOR-QUENIART Sidonie (Maître de conférence associé des universités de MG)	Médecine générale
DAMERON Olivier	Informatique
DE TAYRAC Marie	Biochimie et biologie moléculaire
DEGEILH Brigitte	Parasitologie et mycologie
DROITCOURT Catherine	Dermato-vénéréologie
DUBOURG Christèle	Biochimie et biologie moléculaire
DUGAY Frédéric	Histologie; embryologie et cytogénétique

EDELIN Julien	Cancérologie; radiothérapie
FIQUET Laure (Maître de conférence associé des universités de MG)	Médecine générale
GARLANTEZEC Ronan	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GOUIN Isabelle épouse THIBAUT	Hématologie; transfusion
GUILLET Benoit	Hématologie; transfusion
JAILLARD Sylvie	Histologie; embryologie et cytogénétique
KALADJI Adrien	Chirurgie vasculaire; médecine vasculaire Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques
LAVENU Audrey	
LE GALL François	Anatomie et cytologie pathologiques Pharmacologie fondamentale; pharmacologie clinique; addictologie
LEMAITRE Florian	
MARTINS Pedro Raphaël	Cardiologie
MATHIEU-SANQUER Romain	Urologie
MENARD Cédric	Immunologie
MOREAU Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
MOUSSOUNI Fouzia	Informatique
NAUDET Florian	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
PANGAULT Céline	Hématologie; transfusion

RENAUT Pierric (maître de conférence associé des universités de MG)	Médecine générale
ROBERT Gabriel	Psychiatrie d'adultes; addictologie
SCHNELL Frédéric	Physiologie
THEAUDIN Marie épouse SALIOU	Neurologie
TURLIN Bruno	Anatomie et cytologie pathologiques
VERDIER Marie-Clémence (Lorne)	Pharmacologie fondamentale; pharmacologie clinique; addictologie
ZIELINSKI Agata	

Remerciements

A Monsieur le Professeur GANGNEUX Jean-Pierre, c'est grâce à vous que ce sujet a germé dans mon esprit. En effet, lorsqu'il fallait trouver un sujet de mémoire pour clôturer le DU de médecine tropicale et humanitaire l'année dernière, je m'étais alors penchée sur le problème du paludisme d'importation. Mais par manque de temps et de connaissances sur les études médico-économiques, je n'avais pas approfondi ce sujet. Je suis donc heureuse de pouvoir le faire ce jour et vous remercie d'avoir accepté d'être le président de mon jury.

A Monsieur le Professeur TATTEVIN Pierre, malgré vos nombreuses responsabilités, vous m'avez toujours donné de votre précieux temps pour répondre à mes interrogations. J'ai apprécié particulièrement vos réponses quasi instantanées à mes mails et toujours très encourageantes. Vous avez su m'orienter et me soutenir dans mes recherches, pour cela je vous en remercie. Les internes de médecine générale regretteront de ne plus vous compter comme directeur de thèse.

A Monsieur le Docteur ALLORY Emmanuel, je vous remercie d'avoir su m'orienter vers les bons interlocuteurs aux débuts de mes recherches.

A Monsieur le Docteur GARLANTEZEC Ronan, je vous remercie d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse et d'apporter votre expertise dans le domaine des études médico-économiques.

A Madame le Docteur BAJEUX Emma, étant totalement novice dans le domaine des études médico-économiques, vous avez su avoir la patience nécessaire à mon apprentissage. Après chacune de nos rencontres, vous m'avez donné un cadre à respecter me permettant de garder le cap. Je vous remercie également pour les nombreuses lectures et commentaires des essais initiaux de rédaction.

A mes parents et mon frère, à mon chéri merci de m'avoir soutenue durant toutes ces années d'études qui se finissent à priori par cette thèse ou pas ... encore quelques DU juste pour le plaisir d'avoir encore des cours.

Et surtout de m'avoir supportée, particulièrement les jours précédents les examens lorsque je devais être de bonne humeur.

A tous mes proches, merci d'avoir été présents et toujours disponibles dans les moments difficiles.

Tableau des matières

1. INTRODUCTION	15
2. Matériel et méthodes	16
A. Population d'étude	16
B. Structure du modèle	16
C. Estimation des coûts	16
D. Estimation des probabilités	21
1) Probabilité de prise de chimioprophylaxie en l'absence de remboursement	22
2) Probabilité de prise de chimioprophylaxie avec un remboursement à 65%	22
3) Probabilité de compliance à la CP.....	22
4) Probabilités de prise des différents traitements recommandés pour un voyage en Afrique sub-saharienne.....	22
5) Probabilité de contracter le paludisme en l'absence de chimioprophylaxie.....	22
6) Probabilité d'effets indésirables.....	23
7) Probabilité de paludisme avec une CP	23
E. Analyses statistiques.....	23
3. Résultats.....	24
A. Analyse coût-efficacité	24
B. Analyse de sensibilité.....	25
4. Discussion.....	26
5. Conclusion	29
6. Bibliographie.....	30
7. Annexes.....	34

Liste des documents annexés :

- Annexe 1 : Modèle en arbre avec le logiciel Tree-Age
- Annexe 2 : Analyse de sensibilité pour la probabilité de prise de CP en l'absence de remboursement
- Annexe 3 : Analyse de sensibilité pour la probabilité de prise de CP avec remboursement
- Annexe 4 : Analyse de sensibilité pour la probabilité de paludisme sans prise de CP
- Annexe 5 : Analyse de sensibilité pour la probabilité de compliance
- Annexe 6 : Analyse de sensibilité pour la probabilité de prise de l'ATVP
- Annexe 7 : Analyse de sensibilité pour le coût de l'ATVP

Liste des illustrations :

Figures :

- Figure 1 : Modèle en arbre pour estimer les coûts et l'efficacité d'un remboursement à 65% de la CP antipalustre chez les voyageurs français se rendant en Afrique sub-saharienne dans la perspective de l'assurance maladie.
- Figure 2. Analyse coût efficacité des stratégies avec et sans remboursement de CP
- Figure 3. Diagramme de Tornado

Tableaux :

- Tableau 1. Coûts des CP pour l'AM lors d'un voyage de 15 jours en Afrique subsaharienne selon la stratégie de remboursement à 65 % et la stratégie en l'absence de remboursement
- Tableau 2. Traitements recommandés dans la prise en charge du paludisme à *plasmodium falciparum*
- Tableau 3. Répartition des cas de paludisme selon le GHM 18M09 (PMSI national année 2017)
- Tableau 4. Estimation des probabilités modélisées dans l'arbre décisionnel.

1. INTRODUCTION

L'objectif de l'organisation mondiale de la santé (OMS) pour la lutte contre le paludisme est la diminution de son incidence d'au moins 90 % d'ici 2030. (1) La France représentait en 2015 le pays où le nombre de cas de paludisme d'importation était le plus important au monde. Ce nombre s'expliquait en partie par les nombreux voyages vers les anciennes colonies françaises africaines. (2) Le Centre national de référence du paludisme (CNR) estimait que 4690 accès palustres avaient été pris en charge en France en 2016, au retour d'Afrique Sub-saharienne dans 97,5 % des cas (3). Ces chiffres sont corroborés par ceux de l'étude de Delon et al qui estimait le nombre de cas à environ 4077 entre juillet 2013 et juin 2014 (4).

Différentes études européennes ont montré que la chimioprophylaxie (CP) antipalustre, mesure de protection efficace avec la lutte antivectorielle, n'était pas prise chez 16 à 36% des voyageurs (5), (6), (7), (8), (9). Chez les voyageurs déclarant avoir pris une CP, seuls 44,3 à 65,4 % la prenaient en accord avec les recommandations (lieu de voyage, durée de la prise de CP) de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) (9), (8), (10), (11). De nombreuses études ont été réalisées pour essayer de comprendre ce défaut de recours (12), (13), (14), (15). Le renoncement à la prise de CP pour des raisons financières est l'un des freins évoqués par les voyageurs notamment d'origine Africaine (16), (12). En effet, actuellement en France, la CP antipalustre n'est pas remboursée par l'assurance maladie (AM).

Deux évaluations médico-économiques se sont jusqu'à présent intéressées à l'intérêt d'un remboursement de la CP par l'AM, l'une en France et l'autre en Suisse. Ils ont supposé que si le remboursement était effectif, cela diminuerait le coût de prise en charge des cas de paludisme par diminution du nombre de cas. L'étude française de Pistone et al a évalué en 2008, l'intérêt d'un remboursement à 65 % par l'AM de la CP pour les voyageurs d'Afrique sub-saharienne. Le ratio coût efficacité était estimé à 11 913 euros supplémentaires par cas de paludisme évité ou 2 281 133 euros supplémentaires par décès évité lié au paludisme. Si ce remboursement avait été appliqué, selon leurs probabilités 2485 cas et 13 décès pourraient être évités chaque année en se basant sur un nombre de voyageurs annuels de 1 434 675 (17). En Suisse, en 2010, Widmer et al estimait que le coût supplémentaire par cas de paludisme évité serait de 2 302 euros et celui du coût supplémentaire par décès évité serait de 191 833 euros dans le cadre d'un remboursement à 80%. (18)

Depuis 10 ans, les traitements prophylactiques recommandés ont changé. Il est préconisé actuellement l'utilisation de doxycycline, de méfloquine et d'atovaquone-proguanil pour les voyages en Afrique sub-saharienne.(19) De plus, les coûts notamment par le biais de l'accès aux génériques ont diminué. Par ailleurs, l'épidémiologie du paludisme s'est modifiée : le nombre de voyages vers les zones impaludés a augmenté (3), et le nombre de cas de paludisme et particulièrement de paludisme grave augmente chaque année en France engendrant des coûts supplémentaires pour l'AM.(3)

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité d'un remboursement à 65 % de la chimioprophylaxie antipalustre pour les voyageurs français partant en Afrique sub-saharienne, du point de vue de l'AM en France (analyse coût-efficacité).

2. MATERIEL ET METHODES

A. Population d'étude

Les estimations ont été effectuées pour des voyageurs français se rendant en Afrique sub-saharienne pour une durée moyenne de séjour de 15 jours (8). En 2016, 1 851 952 voyages vers l'Afrique sub-saharienne ont été réalisés selon la direction générale de l'aviation civile (DGAC). (20)

B. Structure du modèle

Un arbre de décision a été construit afin d'estimer les coûts et l'efficacité de deux stratégies, à savoir le remboursement à 65 % versus l'absence de remboursement des CP par l'Assurance-Maladie (Figure1). Pour chaque stratégie, les patients peuvent déclarer prendre ou non une CP avant leur voyage. Pour les patients prenant une CP, cela suppose l'achat de celle-ci. Parmi ceux prenant une CP, il est recommandé une des 3 CP suivante : atovaquone-proguanil, doxycycline et méfloquine. Pour chaque traitement, le patient sera compliant ou non, c'est-à-dire que l'utilisation de la chimioprophylaxie sera appropriée à la zone endémique et qu'il respectera la durée de son traitement y compris au retour du voyage. Puis, le patient pourra présenter ou non des effets indésirables (EI). Enfin, le sujet peut ou non présenter un accès palustre au cours ou au décours de son voyage.

A chaque branche de l'arbre ont été intégrés des probabilités de transition et des coûts qui ont été extraits des données de la littérature.

Le critère d'efficacité retenu était le nombre de cas de paludisme évités.

C. Estimation des coûts

En France, les taux de remboursement par l'AM sont généralement de 30 à 65 % pour les médicaments, de 70% pour les consultations de médecin et de 60% pour la biologie.

- Les coûts pour la prévention du paludisme ont inclus :

une consultation de médecine générale (25 euros) et les traitements chimioprophylactiques recommandés par la SPILF(19) (Tableau 1). Leurs prix ont été estimés selon la base de données publiques des médicaments (21).

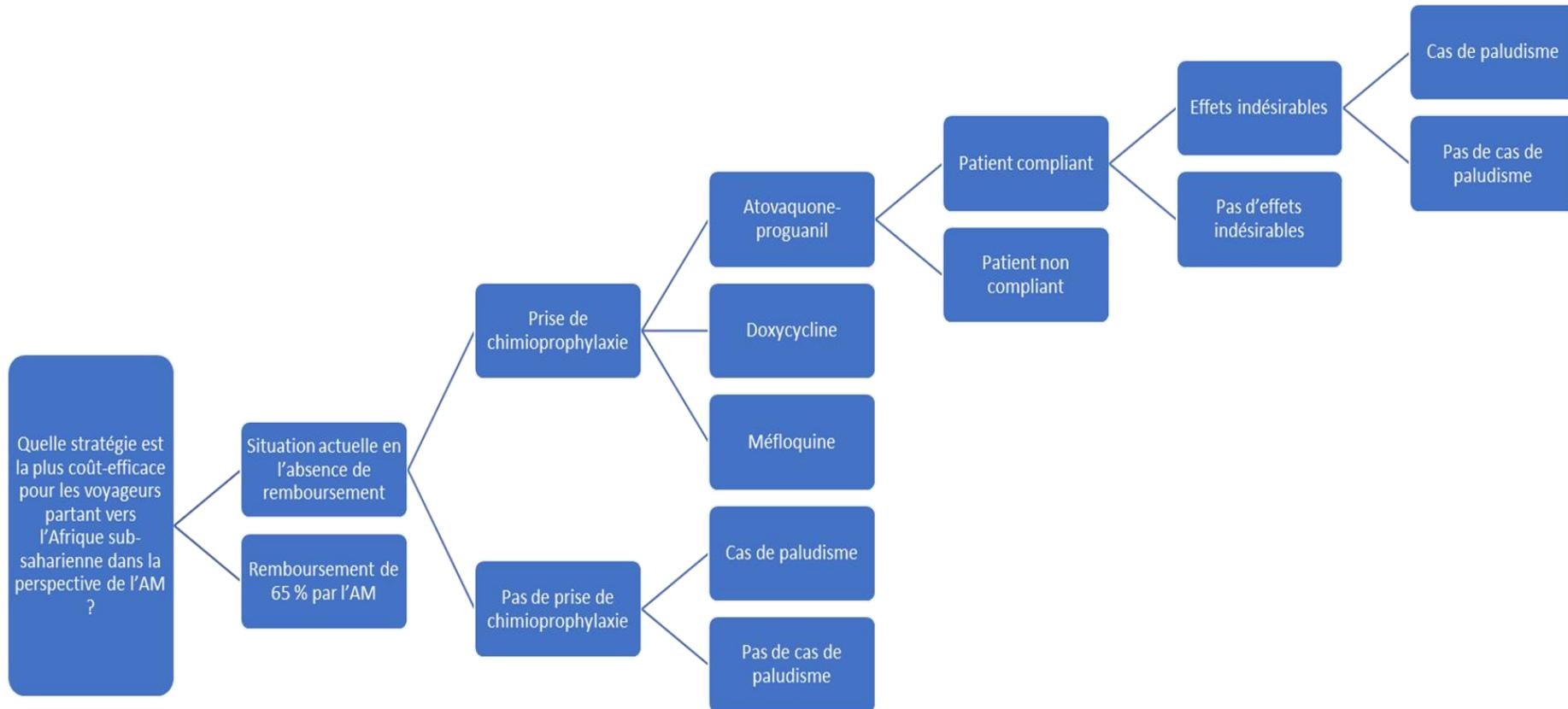


Figure 1 : Modèle en arbre pour estimer les coûts et l'efficacité d'un remboursement à 65% de la CP antipalustre chez les voyageurs français se rendant en Afrique sub-saharienne dans la perspective de l'assurance maladie.

Pour faciliter la lecture de ce modèle en arbre, il a été simplifié. Pour la branche « remboursement de 65% de l'AM » elle se subdivise également de manière identique à la branche « situation actuelle en l'absence de remboursement », c'est-à-dire en 2 branches secondaires « prise de chimioprophylaxie » et pas de prise de chimioprophylaxie ». De même le schéma se poursuit à partir de la branche « doxycycline » ou de la branche « méfloquine » de manière identique à la branche « atovaquone-proguanil » ; la branche « patient non compliant » identique à celle de la branche « patient compliant » ; et la branche « pas d'effets indésirables » identique à celle de la branche « effets indésirables ». Le modèle en arbre complet est en Annexe 1.

Prix par boîte (Prix minimum à maximum)	Recommandation de prise (19)	Nombre de comprimés/boîtes pour un voyage de 15 jours	Prix par voyageur pour 15 jours de voyage en l'absence de remboursement (Prix minimum à maximum)	Prix par l'AM si remboursement à 65 %
Doxycycline Boîte de 15 comprimés : 4,38 à 4,39 € Boîte de 30 comprimés : 7,57 à 7,60 €	1 comprimé la veille du départ puis 1 comprimé par jour pendant le séjour et pendant 1 mois au retour	45 crp Soit 1 boîte de 30 et une boîte de 15	11,95 à 11,99 €	7,77 à 7,79 €
Méfloquine Boîte de 8 comprimés : 30,83 à 32,25 €	1 comprimé par semaine 2 semaines avant le départ puis 1 comprimé par semaine pendant le séjour et à poursuivre 3 semaines après le retour	7 crp Soit 1 boîte de 8 comprimés	30,83 à 32,25 €	20,03 à 20,96 €
Atovaquone-proguanil Boîte de 12 comprimés : 22,15 à 26,49 €	1 comprimé la veille du départ puis 1 comprimé par jour pendant le séjour et pendant 1 semaine au retour	23 comprimés Soit 2 boîtes de 12 comprimés	44,30 à 52,98 €	28,8 à 34,44 €

Tableau 1. Coûts des CP pour l'AM lors d'un voyage de 15 jours en Afrique sub-saharienne selon la stratégie de remboursement à 65 % et la stratégie en l'absence de remboursement.

- Les coûts de prise en charge ambulatoire d'un accès palustre ont inclus :

Sur le plan diagnostique ; une consultation de médecine générale (25 euros), et trois consultations de spécialiste à J3, J7 et J28 (3x 30 euros) ainsi que des examens complémentaires biologiques ont été pris en compte (19). La recherche d'hématozoaires se fait par frottis et goutte-épaisse (GE). Pour éliminer un paludisme grave, une NFS-plaquettes, une créatininémie, une glycémie, des gaz du sang avec lactates et une bilirubinémie devront être réalisés. Pour le suivi biologique un frottis-GE devra être également fait à J3, J7 et J28. Les tarifs des examens de biologie sont issus de la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) (22).

Sur le plan thérapeutique d'autre part, un traitement à base de dérivé d'artémisinine est le traitement de première intention pour un paludisme non compliqué à *plasmodium falciparum* chez l'adulte. (arténimol-pipéraquline ou artéméter-luméfántrine) (Tableau 2).

La réalisation d'un électrocardiogramme (ECG) est nécessaire avant l'introduction du traitement pour éliminer un allongement du QT qui est une contre-indication à ces 2 types de traitements. (14,26 euros)

Traitement	Posologie	Prix
Arténimol-pipéraquline	3 comprimés à H0, H24 et H48	Boite de 12 comprimés : 37,40 euros. Remboursement 65% par AM
Artéméter-luméfántrine	4 comprimés à H0, H8, H24, H36, H48, H60	Boite de 24 comprimés :37,40 euros. Remboursement 65 % par AM

Tableau 2. Traitements recommandés dans la prise en charge du paludisme à *plasmodium falciparum*

Pour le traitement des formes à *Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale*, qui représentaient 10,6% des cas de paludisme déclarés par le CNR, il comprend également un traitement par primaquine 30 mg/J pendant 14 jours (3).

- Les coûts de prise en charge des EI liés à la CP ont inclus :

Une consultation de médecine générale et la prescription d'un traitement antinauséux de type « métoclopramide » (une boîte de 40 comprimés = 3,30 € Taux de remboursement : 30%). Les hospitalisations pour EI n'ont pas été prise en compte car non rapportées dans la littérature. (23)

- Les coûts de prise en charge d'une hospitalisation pour accès palustre ont inclus :

Une hospitalisation dont le coût a été estimé à partir des GHS (groupement homogène de séjour), pondérés par la répartition des patients dans les différents GHM (groupe homogène de malade) dans le PMSI national (programme de médicalisation des systèmes d'information) (Tableau 3). (24)

GHM 18M09 Paludisme	GHS	Fréquence PSMI national (année 2017)
Niveau de sévérité 1	1 538,46 €	39,7%
Niveau de sévérité 2	2 465,5 €	23,7%
Niveau de sévérité 3	3 964,02 €	6,8%
Niveau de sévérité 4	6 581,23 €	1,8%
Très courte durée	563,73 €	27,9%

Tableau 3. Répartition des cas de paludisme selon le GHM 18M09 (PMSI national année 2017)

Une biologie de contrôle doit être réalisée avec un frottis-GE à J3, J7 et J28 ainsi qu'une NFS à J7, J14, J21 et J28. De même que des consultations avec un spécialiste à J3, J7 et J28.

D. Estimation des probabilités

	Probabilité estimée	Intervalle (min/max)	Références
Probabilité de prise de CP sans remboursement	77,0 %	64,0-84,0 %	(8), (6), (5), (9),(7)
Probabilité de prise de CP avec remboursement	85,5 %	81,0 -92,4%	(25), (26), (27), (28), (29)
Probabilité de compliance	44,3 %	44,3-65,4 %	(11), (10), (9), (8)
Probabilité de prise d'ATVP	86,1 %	21,7-86,1%	(30), (31), (3)
Probabilité de prise de doxycycline	11,1 %	11,1-51,7 %	(30), (31), (3)
Probabilité de prise de méfloquine	2,7 %	2,7-15,3%	(30), (31), (3)
Probabilité de contracter le paludisme en l'absence de CP pour 15 jours de voyage	52,6 cas/15j/10 000 voyages en zone à haut risque	10,8 à 121 cas/15jours/10 voyages en zone à haut risque	(9), (8), (20), (3),
Probabilité d'ES chez patient compliant sous ATVP	4,7%	4,7-6,7%	(23)
Probabilité d'ES chez patient non compliant sous ATVP	8,7%	6,7-8,7%	(23)
Probabilité d'ES chez patient compliant sous doxycycline	4,1%	4,1-5,9%	(23)
Probabilité d'ES chez patient non compliant sous doxycycline	7,7%	5,9-7,7%	(23)
Probabilité d'ES chez patient compliant sous méfloquine	7,3%	7,3-10,4%	(23)
Probabilité d'ES chez patient non compliant sous méfloquine	13,5%	10,4-13,5%	(23)
Probabilité de paludisme sous ATVP	2,2 cas de paludisme/15 jours/10 000 voyages	0,2 à 10,3 cas de paludisme/15 jours/10 000 voyages	(32), (9), (8)
Probabilité de paludisme sous doxycycline	3,9 cas de paludisme/15 jours/10 000 voyages	0,3 à 24,3 cas de paludisme/15 jours/10 000 voyages	(33), (9), (8)
Probabilité de paludisme sous méfloquine	4,7 cas de paludisme/ 15 jours/10 000 voyages	0,4 à 23,0 cas de paludisme/15 jours/10 000 voyages	(8), (34)
Probabilité de prise en charge hospitalière des cas de paludisme	74,4%	68,0-82,0 %	(4), (17)

Tableau 4. Estimation des probabilités modélisées dans l'arbre décisionnel.

1) Probabilité de prise de chimioprophylaxie en l'absence de remboursement

La probabilité de prise de CP a été estimée à partir des déclarations faites par les voyageurs avant le départ ou au retour d'Afrique sub-saharienne, reflétant l'intentionnalité de prise (9), (8), (5), (6), (7). Dans l'analyse médico-économique, il a été supposé que les voyageurs déclarant prendre une CP, avait acheté le traitement en intégralité.

2) Probabilité de prise de chimioprophylaxie avec un remboursement à 65%

Les taux de renoncement pour raisons financières ont été estimés entre 4 % et 15,4 % (25), (29), (26), (27) en fonction du type de soins et de la population concernée.

La probabilité de prise de CP avec un remboursement à 65 % a été obtenue en additionnant la probabilité de prise sans remboursement et le taux de renoncement.

3) Probabilité de compliance à la CP

Parmi les patients français ayant pris une CP recommandée le taux de compliance a été évalué entre 44,3% à 65,4 % (8), (9), (10), (11). La probabilité de contracter le paludisme chez les patients non compliants a été considérée comme identique à celle de contracter le paludisme en l'absence de chimioprophylaxie.

4) Probabilités de prise des différents traitements recommandés pour un voyage en Afrique sub-saharienne.

La répartition des différentes prises de CP a été estimée à partir d'une cohorte multicentrique prospective française de patients voyageant vers une zone d'endémie palustre dont un traitement a été prescrit dans un centre de consultation du voyageur (30),(3), (31).

5) Probabilité de contracter le paludisme en l'absence de chimioprophylaxie

La probabilité de contracter le paludisme en Afrique sub-saharienne a été estimée à 52,6 cas de paludisme pour 15 jours de voyages pour 10 000 voyages par Malvy et al (9). En appliquant l'équation suivante sur la probabilité de Malvy et al, nous avons pu passer d'une probabilité d'un mois à une probabilité de 15 jours de voyage.

La probabilité de contracter le paludisme pour un voyage de 15 jours $= 1 - \exp(-r \cdot 15j)$ avec $r = -(\ln(1 - \text{proba à } 30j))/30j$ en faisant l'hypothèse que r reste constant au cours du temps.

6) Probabilité d'effets indésirables

La proba d'EI a été déterminée à partir du pourcentage d'EI nécessitant un avis médical dans l'étude de Schlagenhauf et al (23)(en considérant que la probabilité d'EI était plus importante chez les patients non compliants que chez les patients compliants).

7) Probabilité de paludisme avec une CP

Les probabilités retenues pour l'efficacité de l'ATVP, de la doxycycline et de la méfloquine étaient respectivement de 95,8 % (32), de 92,6% (33), de 91%(34) .

La probabilité de contracter le paludisme alors que le patient prend une CP a été estimée entre 0,2 à 10,3 cas de paludisme/15 jours/10 000 voyages pour l'ATVP ; 0,3 à 24,3 cas de paludisme/15 jours/10 000 voyages pour la doxycycline ; 0,4 à 23,0 cas de paludisme/15 jours/10 000 voyages pour la méfloquine à partir de la formule :

Probabilité de paludisme avec traitement = probabilité de paludisme sans traitement – probabilité de paludisme sans traitement * efficacité du traitement (35).

E. Analyses statistiques

L'étude est réalisée suivant la perspective de l'AM. La modélisation et l'analyse statistique des données ont été réalisées par le logiciel TREEAGE Software 2018. L'ICER (incremental cost-effectiveness ratio) a été calculé selon l'équation suivante :

(Coût de la stratégie « remboursement de la CP à 65% par l'AM » – coût de la stratégie « absence de remboursement de la CP ») / (efficacité de la stratégie « remboursement de la CP à 65% par l'AM » – efficacité de la stratégie « absence de remboursement de la CP »).

Il est exprimé en euros par cas de paludisme évités. Les résultats sont présentés sous la forme d'un plan coût-efficacité avec en abscisse l'efficacité et en ordonnée le coût.

Pour évaluer l'incertitude autour du ratio des analyses de sensibilité déterministe univariées ont été effectuées. Les variables ayant le plus d'influence sur l'ICER sont présentées sous la forme d'un diagramme de Tornado.

3. RESULTATS

A. Analyse coût-efficacité

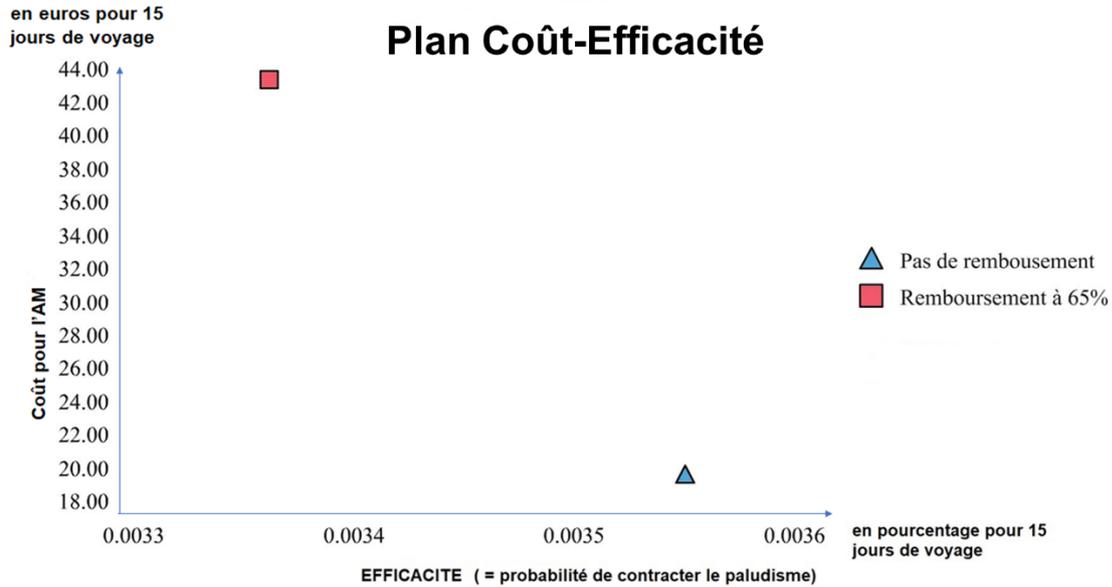


Figure 2. Analyse coût efficacité des stratégies avec et sans remboursement de CP

Le coût moyen pour l'AM par voyage de 15 jours pour la stratégie « absence de remboursement » est de 19,6 € avec une probabilité de contracter le paludisme de 0,356 %. Celui de la stratégie avec « remboursement à 65% par l'AM » est de 43,3 € avec une probabilité de contracter le paludisme de 0,337%. La stratégie « remboursement à 65 % par l'AM » apparaît donc plus efficace et plus chère que la stratégie « absence de remboursement ».

Le coût supplémentaire par cas de paludisme évité est de 125 695,8 euros en passant de la stratégie absence de remboursement à un remboursement à 65 %.

B. Analyse de sensibilité

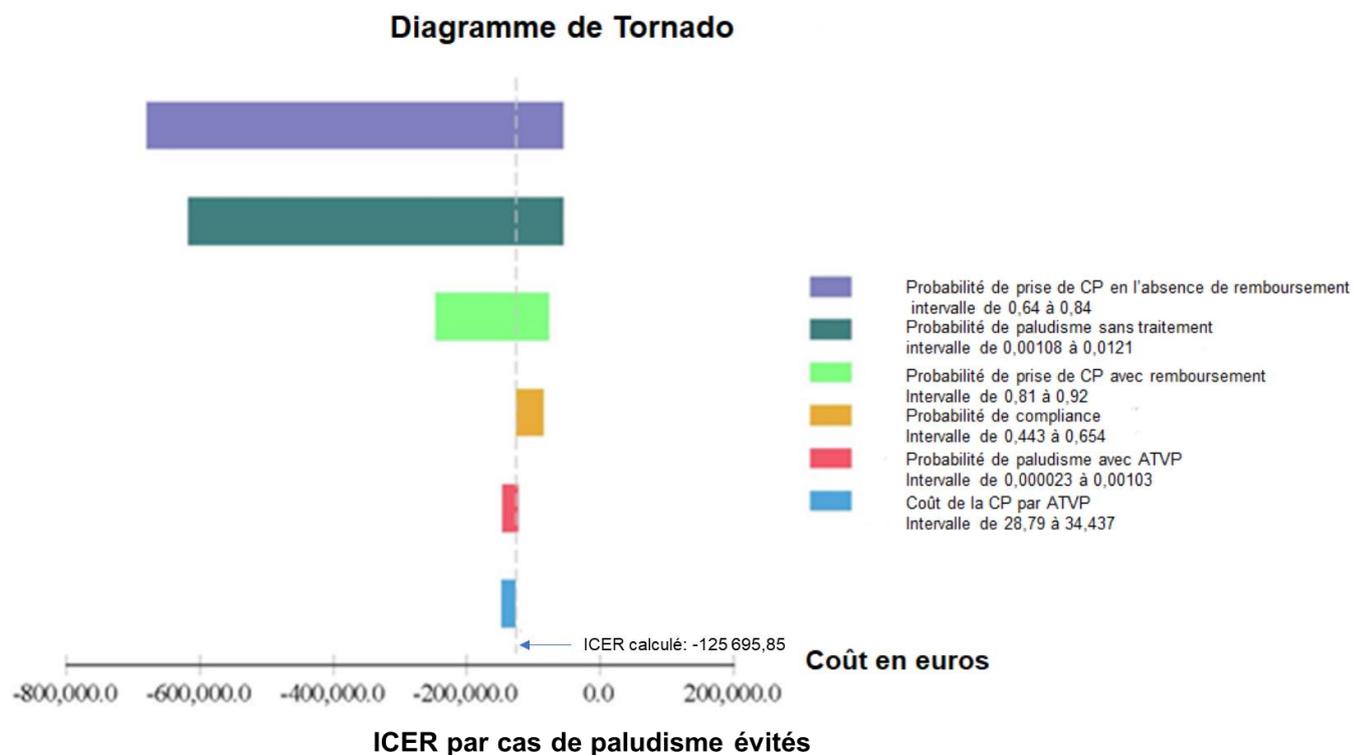


Figure 3. Diagramme de Tornado

L'analyse de sensibilité déterministe univariée a montré que l'ICER variait de manière significative pour les probabilités suivantes : la probabilité de prise de CP sans remboursement, la probabilité de paludisme sans traitement, la probabilité de prise de CP avec remboursement, probabilité d'être compliant à la CP, la probabilité de paludisme avec l'ATVP, le coût de l'ATVP. (Figure 3)

L'ICER varie de 56 728,5 € à 688 529,1 € en fonction des données comprises dans l'intervalle de la probabilité de prise de CP sans remboursement. (Annexe 2)

De même pour la probabilité de paludisme sans CP (Annexe 3), la probabilité de prise CP avec remboursement (Annexe 4), la probabilité de compliance (Annexe 5), la probabilité de paludisme avec l'ATVP (Annexe 6), le coût de l'ATVP (Annexe 7) qui respectivement feront varier l'ICER de 54 956,6 € à 680 586,7 € ; de 82 425,4 € à 204 758,3 € ; de 86 820,5€ à 129 199,8 € ; de 121 516,3 € à 146 212,2 € ; et de 125 676,3 € à 147697,0 €.

4. DISCUSSION

L'ICER est évalué à 125 695,8 euros/ cas de paludisme évité en passant de la stratégie « absence de remboursement » à la stratégie « remboursement de 65% des CP par l'AM ». Il est plus élevé que celui de Pistone et al (17) et de Widmer et al (18) qui sont respectivement de 11 934 euros/ cas de paludisme évité et 2 302 euros/cas de paludisme évité. Cette différence s'explique en partie par les choix effectués concernant les probabilités de transition considérées dans le modèle. Le différentiel de coût par voyage est relativement comparable entre celui de cette étude et celui de Pistone et al. En revanche, le différentiel d'efficacité entre les deux stratégies est très différent selon les études.

En effet, Pistone et al ont fait le choix d'une probabilité de prise de CP en l'absence de remboursement de 0,63 (valeur de référence) en se basant sur des données publiées en 1999, sur une population non exclusivement française, réalisé chez des voyageurs revenant de zone d'endémicité africaine à l'aéroport de Johannesburg. Cette même probabilité dans l'étude est de 0,77. Elle se base sur une étude de 2010, sur une cohorte de population française, voyageant en zone à haut risque de paludisme (non exclusivement Africaine) et dont la notion de compliance était connue chez ces voyageurs.

La différence entre la probabilité de prise en l'absence de remboursement et la probabilité de prise avec remboursement est plus importante chez Pistone et al. En d'autres termes c'est comme si le taux de renoncement pour raisons financières était de 21 % alors que celui de cette étude est de 8.5 %. De ce fait, il y aura proportionnellement plus de voyageurs à prendre une CP, moins à être exposés au risque de contracter le paludisme, créant un différentiel d'efficacité plus important que celui de notre étude.

Par ailleurs, la notion de compliance n'a pas été évoquée dans l'étude de Pistone et al ou de Widmer et al. En n'intégrant pas cette notion, il n'est pas pris en compte cette « catégorie » de voyageurs qui ne respectant pas les recommandations de la SPILF, vont présenter un risque supplémentaire de contracter le paludisme. Le différentiel d'efficacité chez Pistone et al est également plus important sans cette notion.

La probabilité de paludisme sans traitement influe également sur le différentiel d'efficacité. Pistone et al ont choisi une probabilité de paludisme de 0.0096 cas de paludisme pour 15 jours de voyages par voyageurs, en se basant sur une étude ancienne datant de 1990. La probabilité choisie dans l'étude est de 0.00526 cas de paludisme pour 15 jours de voyage par voyage en se basant sur les travaux de Malvy et al réalisés en 2006. Avec le même raisonnement que précédemment, en étant moins exposé au paludisme, il y a moins de chance de contracter un accès palustre, le différentiel d'efficacité est donc moindre.

Ce qui fait la force de cette étude c'est la réalisation d'une revue de la littérature pour chaque probabilité incluse. Mais également, l'intervention de médecins de spécialités différentes (médecin infectiologue, médecin de santé publique, médecin généraliste) dans le choix de la probabilité de référence, permettant d'apporter leurs expertises dans leur domaine. De plus, le choix des chiffres retenus s'est porté sur les études les plus récentes et réalisées en population française.

Pour évaluer l'incertitude autour du ratio, des analyses de sensibilité univariées ont été effectuées.

En revanche, cette étude présente plusieurs limites.

Tout d'abord, dans les analyses de sensibilité, il est constaté que la probabilité de prise de CP en l'absence de remboursement a un impact sur l'ICER. Cette probabilité est estimée à partir de l'étude de Pistone et al, dans laquelle les patients VFR (visiting friends and relatives) sont probablement sous représentés. Un patient VFR est un immigré de la première ou de la deuxième génération retournant dans son pays d'origine pour rendre visite à des amis (36). Or d'après le CNR, les patients d'origine Africaine ont été particulièrement touchés (82,2 % des cas de paludisme en 2016) (3). Les patients VFR se définissent par des probabilités de prise moindre 53.9 % (15), pour des raisons socio-culturelles entre autres (37), (13). Ce sont également dans certains cas des patients plus précaires qui renonceront davantage aux soins (38) entraînant probablement une surestimation du pourcentage de prise de CP dans notre étude.

La variation de la probabilité de prise de CP avec remboursement a également une incidence sur l'ICER. Or, ce chiffre est difficile à estimer. En effet, nous ne disposons pas de données concernant le renoncement aux soins pour raison financière pour les médicaments non remboursés par l'AM. Ce chiffre a donc été estimé à partir de l'étude ESPS de 2014. Elle évaluait le renoncement aux soins dans sa globalité : consultation de médecine générale, soins d'optique ou dentaires...(29). Il existe donc probablement une sous-estimation de la probabilité de prise pour les médicaments non remboursés comme le sont les CP.

Par ailleurs, la probabilité de contracter le paludisme est différente selon la prise ou non de CP. Dans cette étude il a été considéré que la probabilité de contracter le paludisme était identique que les patients n'aient pris aucune CP ou qu'ils l'aient prise de façon intermittente. Or, une prise intermittente pourrait avoir un effet protecteur. Ainsi dans l'étude de Deye et al, il a été prouvé, sur un échantillon de 30 volontaires sains, que la prise d'ATVP de manière hebdomadaire sera protectrice vis-à-vis d'une infection à *plasmodium falciparum*. (39)

De plus, les probabilités d'efficacité des traitements sont issues d'études réalisées sur des patients semi-immuns qui sont de ce fait moins exposés au risque de contracter le paludisme que les patients non-immuns (40).

D'autre part, il n'a pas été retrouvé dans la littérature des données concernant la survenue d'EI uniquement pour les patients compliants ou non compliants. Il a été fait l'hypothèse que la présence d'EI lors de la prise de CP entraînait une modification de celle-ci dans le sens d'une diminution de compliance. Le patient serait moins à même de prendre correctement sa CP s'il présentait des EI.

Ce rapport d'efficience est une aide à la décision de remboursement ou non pour les politiques de santé. Cependant en France, il n'existe pas de « seuil » à partir duquel un médicament pourrait être remboursé. Il s'agit plutôt d'une disposition sociétale à payer. Combien la société est-elle prête à payer pour disposer d'une stratégie de santé plus efficace ?

Mais pour que le médicament soit évalué par les politiques de santé en vue de son remboursement, l'entreprise pharmaceutique doit déposer une demande auprès de la Haute Autorité de Santé (HAS) après l'autorisation de mise sur le marché.

L'analyse portera sur deux points. Tout d'abord l'évaluation se fera sur des données scientifiques et cliniques réalisées par la Commission de Transparence (CT) et déterminera le service médical rendu (SMR) ainsi que l'amélioration du service médical rendu (ASMR). Le SMR se divise en quatre niveaux selon la gravité de l'affection, l'efficacité, les effets indésirables, la place dans la stratégie thérapeutique, le caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement médicamenteux et son intérêt de santé publique. Pour permettre de justifier de l'intérêt d'une prise en charge du traitement par la solidarité nationale.

Et d'autre part, l'évaluation se fera sur des données médico-économiques faites par la Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique (CEESP) qui émet un avis d'efficience.

Le SMR est « transmis » à l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM) pour l'évaluation du taux de remboursement. L'ASMR ainsi que l'avis d'efficience sont quant à eux « transmis » au comité économique des produits de santé (CEPS) qui évalue le prix du médicament. La décision finale de remboursement relève de la compétence des ministres chargés de la Santé et de la Sécurité sociale (41).

Dans cette étude le rapport d'efficience semble très élevé. Pour avoir un point de comparaison l'Institut national pour la santé et l'excellence clinique (NICE) en Grande-Bretagne considère qu'un médicament peut être remboursé si le seuil d'intervention ne dépasse pas 20 000£/QALY gagné et nécessite une argumentation entre 20 000 et 30 000 £/QALY gagné. (QALY : année de vie pondérée par la qualité). Cependant, la valeur de l'ICER est aussi très variable comme mise en avant dans les analyses de sensibilité. Pour pallier à cela des analyses de sensibilité déterministes probabilistes multivariées devront être réalisées par le biais de simulations de Monte Carlo. De même, il aurait également été intéressant d'étudier le nombre de cas de paludisme et de décès évités par année en prenant une CP avec remboursement à 65%.

Si le remboursement n'est pas effectif, une solution alternative a été proposée pour les voyageurs partant dans des zones de transmission du paludisme à faible risque. En cas de suspicion de paludisme et d'impossibilité d'avoir un avis médical dans les 24 heures qui suivent l'apparition des symptômes, un SBET (Standby and emergency treatment) peut être utilisé par les voyageurs. Il est recommandé notamment par le système de santé Suisse. Il s'agit d'un kit comprenant un test de diagnostic rapide (TDR) ainsi que le traitement antipaludique pendant 48 à 72h.

Cependant selon Schlagenhauf et Petersen moins de 1% des voyageurs possédant un SBET l'utiliseraient de façon adéquate évoquant des problèmes d'interprétation des TDR (42). Mais pour Berthod et al ce procédé après une formation à l'utilisation et l'interprétation des TDR permettrait un traitement rapide et approprié du paludisme (43). En se rangeant à l'avis de Berthod et al peut-être pourrait-on utiliser ce SBET pour les zones à haut risque de transmission en formant les voyageurs ?

En attendant, l'avènement d'un vaccin contre le paludisme (actuellement essai de phase III pour le RTS,S), le choix revient aux autorités de santé éclairé par cette étude et la connaissance de solutions alternatives évoquées ci-dessus.(44)

5. CONCLUSION

Un remboursement de 65% de la CP antipalustre est plus efficace qu'en l'absence de CP mais elle entraîne un coût supplémentaire de 125 695,8 euros/ cas de paludisme évité.

Le ratio coût-efficacité du remboursement à 65% du traitement CP apparait donc très élevé, supérieur aux précédentes études réalisées dans le contexte français il y a une dizaine d'années. La pertinence de la prise en charge de la CP antipalustre par la collectivité doit être discutée et pourra relever d'arguments de santé publique, au-delà des données concernant l'efficience. Un remboursement uniquement pour les VFR (visiting friends and relatives), groupe à risque de paludisme par le fait d'une prise moindre de CP pourrait être envisagé.

6. BIBLIOGRAPHIE

1. Strategie Technique Mondiale De Lutte Contre Le Paludisme 2016-2030. World Health Organization; 2015.
2. Tatem AJ, Jia P, Ordanovich D, Falkner M, Huang Z, Howes R, et al. The geography of imported malaria to non-endemic countries: a meta-analysis of nationally reported statistics. *Lancet Infect Dis.* 1 janv 2017;17(1):98-107.
3. rapport_activites_cnr_paludisme_2016.pdf [Internet]. [cité 29 déc 2017]. Disponible sur: http://cnrpaludisme-france.org/docs/rapport_activites_cnr_paludisme_2016.pdf
4. Delon F, Mayet A, Thellier M, Kendjo E, Michel R, Ollivier L, et al. Assessment of the French National Health Insurance Information System as a tool for epidemiological surveillance of malaria. *J Am Med Inform Assoc.* 1 mai 2017;24(3):588-95.
5. Behrens RH, Alexander N. Malaria knowledge and utilization of chemoprophylaxis in the UK population and in UK passengers departing to malaria-endemic areas. *Malar J.* 21 déc 2013;12:461.
6. Lopez-Velez R, Bayas J-M. Spanish Travelers to High-Risk Areas in the Tropics: Airport Survey of Travel Health Knowledge, Attitudes, and Practices in Vaccination and Malaria Prevention. *J Travel Med.* 1 sept 2007;14(5):297-305.
7. Van Herck K, Van Damme P, Castelli F, Zuckerman J, Nothdurft H, Dahlgren A-L, et al. Knowledge, attitudes and practices in travel-related infectious diseases: the European airport survey. *J Travel Med.* févr 2004;11(1):3-8.
8. Pistone T, Ezzedine K, Gaudin A-F, Hercberg S, Nachbaur G, Malvy D. Malaria prevention behaviour and risk awareness in French adult travellers. *Travel Med Infect Dis.* janv 2010;8(1):13-21.
9. Malvy D, Pistone T, Rezvani A, Lançon F, Vatan R, Receveur M-C, et al. Risk of malaria among French adult travellers. *Travel Med Infect Dis.* 1 sept 2006;4(5):259-69.
10. Ropers G, Du Ry van Beest Holle M, Wichmann O, Kappelmayer L, Stüben U, Schönfeld C, et al. Determinants of Malaria Prophylaxis Among German Travelers to Kenya, Senegal, and Thailand. *J Travel Med.* 1 mai 2008;15(3):162-71.
11. Landry P, Iorillo D, Darioli R, Burnier M, Genton B. Do Travelers Really Take Their Mefloquine Malaria Chemoprophylaxis? Estimation of Adherence by an Electronic Pillbox. *J Travel Med.* 1 janv 2006;13(1):8-14.
12. Morgan M, Figueroa-Muñoz JI. Barriers to uptake and adherence with malaria prophylaxis by the African community in London, England: focus group study. *Ethn Health.* nov 2005;10(4):355-72.

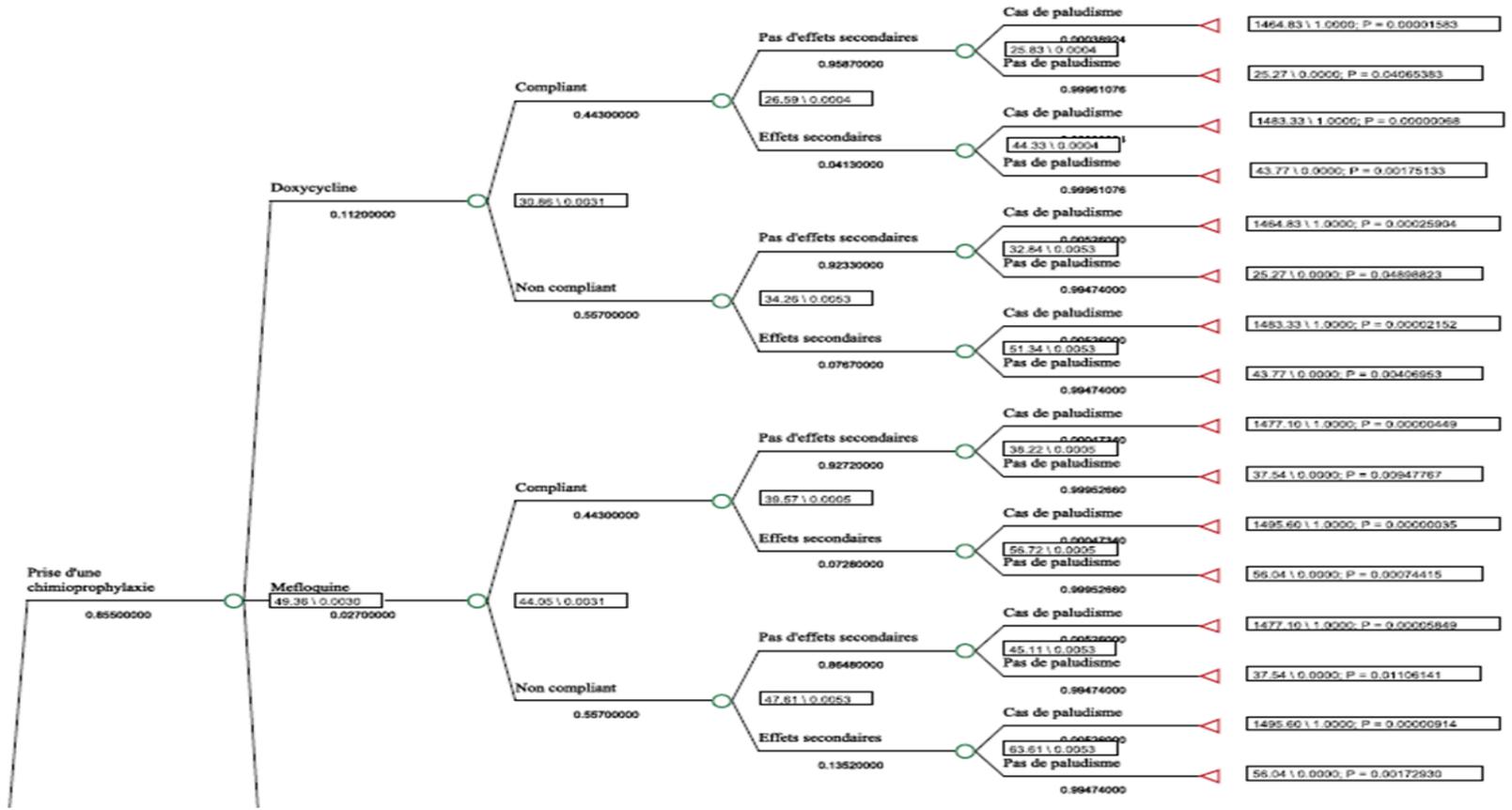
13. Neave PE, Behrens RH, Jones COH. « You're losing your Ghanaianess »: understanding malaria decision-making among Africans visiting friends and relatives in the UK. *Malar J.* 27 juill 2014;13:287.
14. Pistone T, Guilbert P, Gay F, Malvy D, Ezzedine K, Receveur MC, et al. Malaria risk perception, knowledge and prophylaxis practices among travellers of African ethnicity living in Paris and visiting their country of origin in sub-Saharan Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* oct 2007;101(10):990-5.
15. Wieten RW, Harting J, Biemond PM, Grobusch MP, van Vugt M. Towards improved uptake of malaria chemoprophylaxis among West African travellers: identification of behavioural determinants. *Malar J.* 10 oct 2013;12:360.
16. Schilthuis HJ, Goossens I, Ligthelm RJ, de Vlas SJ, Varkevisser C, Richardus JH. Factors determining use of pre-travel preventive health services by West African immigrants in The Netherlands. *Trop Med Int Health TM IH.* août 2007;12(8):990-8.
17. Pistone T, Schwarzingler M, Chauvin P, Ezzedine K, Receveur M-C, Djossou F, et al. Reimbursement of malaria chemoprophylaxis for travellers from Europe to Sub-Saharan Africa: Cost-effectiveness analysis from the perspective of the French national health insurance system. *Health Policy.* déc 2008;88(2-3):186-99.
18. Widmer LL, Blank PR, Van Herck K, Hatz C, Schlagenhauf P. Cost-effectiveness analysis of malaria chemoprophylaxis for travellers to West-Africa. *BMC Infect Dis.* 22 sept 2010;10:279.
19. Strady C. Groupe de travail n°1 : Quelles sont les tendances épidémiologiques mondiales et nationales (coordination : B. Pradines). :71.
20. [Bulletin_Stat_trafic_aerien_2016.pdf](#).
21. Accueil - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 7 sept 2018]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
22. *Biologie Médicale - Nomenclature des Actes.* 2018;115.
23. Schlagenhauf P, Tschopp A, Johnson R, Nothdurft H, Beck B, Schwartz E, et al. Tolerability of malaria chemoprophylaxis in non-immune travellers to sub-Saharan Africa: multicentre, randomised, double blind, four arm study. *BMJ.* 6 nov 2003;327(7423):1078.
24. MCO par GHM ou racine | Stats ATIH [Internet]. [cité 16 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.scansante.fr/applications/statistiques-activite-MCO-par-GHM>
25. OCDE. Panorama de la santé 2003: les indicateurs de l'OCDE [Internet]. OECD; 2003 [cité 23 août 2018]. (Panorama de la santé). Disponible sur: https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/panorama-de-la-sante-2003_health_glance-2003-fr
26. Renaud L. Renoncement aux soins pour raisons financières. 2015;28.

27. Goffé D, Hacquin L, Robert-Tissot C. AGIR CONTRE LE RENONCEMENT AUX SOINS DIAGNOSTIC, SOLUTIONS ET DEPLOIEMENT. :19.
28. analyse_diagnostic_quantitatif_-_odenore_-_vf.pdf [Internet]. [cité 8 sept 2018]. Disponible sur: https://odenore.msh-alpes.fr/documents/analyse_diagnostic_quantitatif_-_odenore_-_vf.pdf
29. Célant N, Rochereau T, Institut de recherche et documentation en économie de la santé (France). L' Enquête santé européenne: enquête santé et protection sociale (EHIS-ESPS) 2014. 2017.
30. Messenger A, Vignier N, Issartel B, Suy F, Bloch M, Delbos V, et al. Les hommes sont plus observants aux mesures de prévention antipalustre : résultats finaux de l'étude multicentrique Voyagegenre par auto questionnaires en ligne. *Médecine Mal Infect.* 1 juin 2017;47(4, Supplement):S98.
31. Bloechliger M, Schlagenhaut P, Toovey S, Schnetzler G, Tatt I, Tomianovic D, et al. Malaria chemoprophylaxis regimens: A descriptive drug utilization study. *Travel Med Infect Dis.* nov 2014;12(6):718-25.
32. Nakato H, Vivancos R, Hunter PR. A systematic review and meta-analysis of the effectiveness and safety of atovaquone-proguanil (Malarone) for chemoprophylaxis against malaria. *J Antimicrob Chemother.* 1 nov 2007;60(5):929-36.
33. Tan KR, Magill AJ, Parise ME, Arquin PM. Doxycycline for Malaria Chemoprophylaxis and Treatment: Report from the CDC Expert Meeting on Malaria Chemoprophylaxis. *Am J Trop Med Hyg.* 5 avr 2011;84(4):517-31.
34. Tickell-Painter M, Maayan N, Saunders R, Pace C, Sinclair D. Mefloquine for preventing malaria during travel to endemic areas. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 30 oct 2017 [cité 11 sept 2018]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006491.pub4>
35. Malaria chemoprophylaxis among European tourists in tropical Africa: use, adverse reactions, and efficacy. [Internet]. [cité 19 nov 2017]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2393070/>
36. Arquin PM. A Definition That Includes First and Second Generation Immigrants Returning to Their Countries of Origin to Visit Friends and Relatives Still Makes Sense to Me. *J Travel Med.* 1 mai 2010;17(3):147-9.
37. Neave PE, Jones COH, Behrens RH. Challenges facing providers of imported malaria-related healthcare services for Africans visiting friends and relatives (VFRs). *Malar J.* 9 janv 2014;13:17.
38. Boisguerin B. Le renoncement aux soins : Actes du colloque du 22 novembre 2011 à Paris. :150.
39. Deye GA, Miller RS, Miller L, Salas CJ, Tosh D, Macareo L, et al. Prolonged Protection Provided by a Single Dose of Atovaquone-Proguanil for the Chemoprophylaxis of

Plasmodium falciparum Malaria in a Human Challenge Model. *Clin Infect Dis*. 15 janv 2012;54(2):232-9.

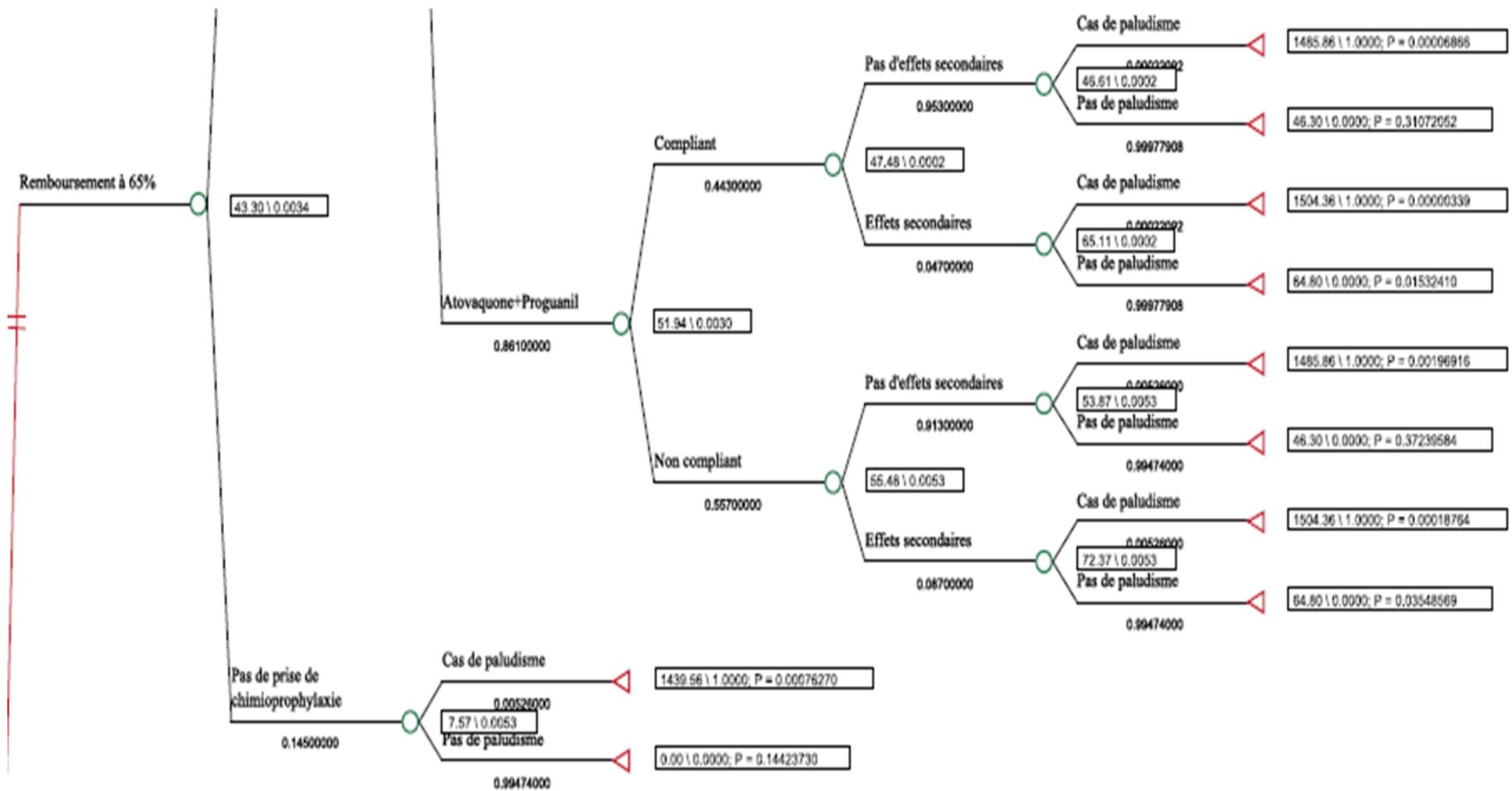
40. BOUCHAUD O, COT M, KONY S, DURAND R, SCHIEMANN R, RALAIMAZAVA P, et al. DO AFRICAN IMMIGRANTS LIVING IN FRANCE HAVE LONG-TERM MALARIAL IMMUNITY? :5.
41. DICOM_Lisa.C. La fixation des prix et du taux de remboursement [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2016 [cité 9 oct 2018]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/la-fixation-des-prix-et-du-taux-de-remboursement>
42. Schlagenhauf P, Petersen E. Standby emergency treatment of malaria in travelers: experience to date and new developments. *Expert Rev Anti Infect Ther*. mai 2012;10(5):537-46.
43. Berthod D, Rochat J, Voumard R, Rochat L, Genton B, D'Acremont V. Self-diagnosis of malaria by travellers: a cohort study on the use of malaria rapid diagnostic tests provided by a Swiss travel clinic. *Malar J* [Internet]. 28 oct 2017 [cité 11 juin 2018];16. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5660453/>
44. Laurens MB. The Promise of a Malaria Vaccine—Are We Closer? *Annu Rev Microbiol*. 2018;72(1):273-92.

7. ANNEXES



Remboursement 65 %

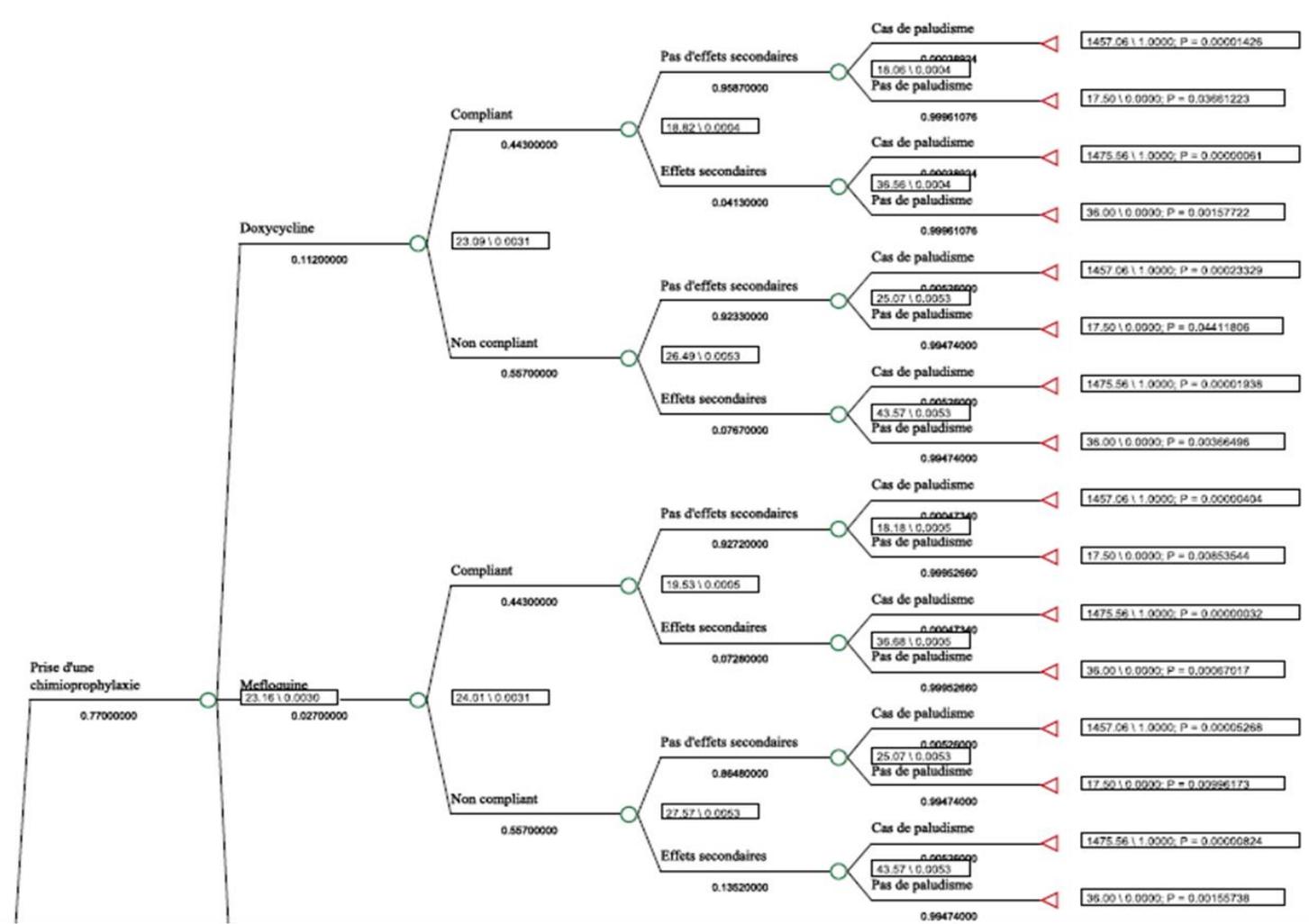
Annexe 1 Modèle en arbre avec le logiciel Tree-Age (partie 1/4)



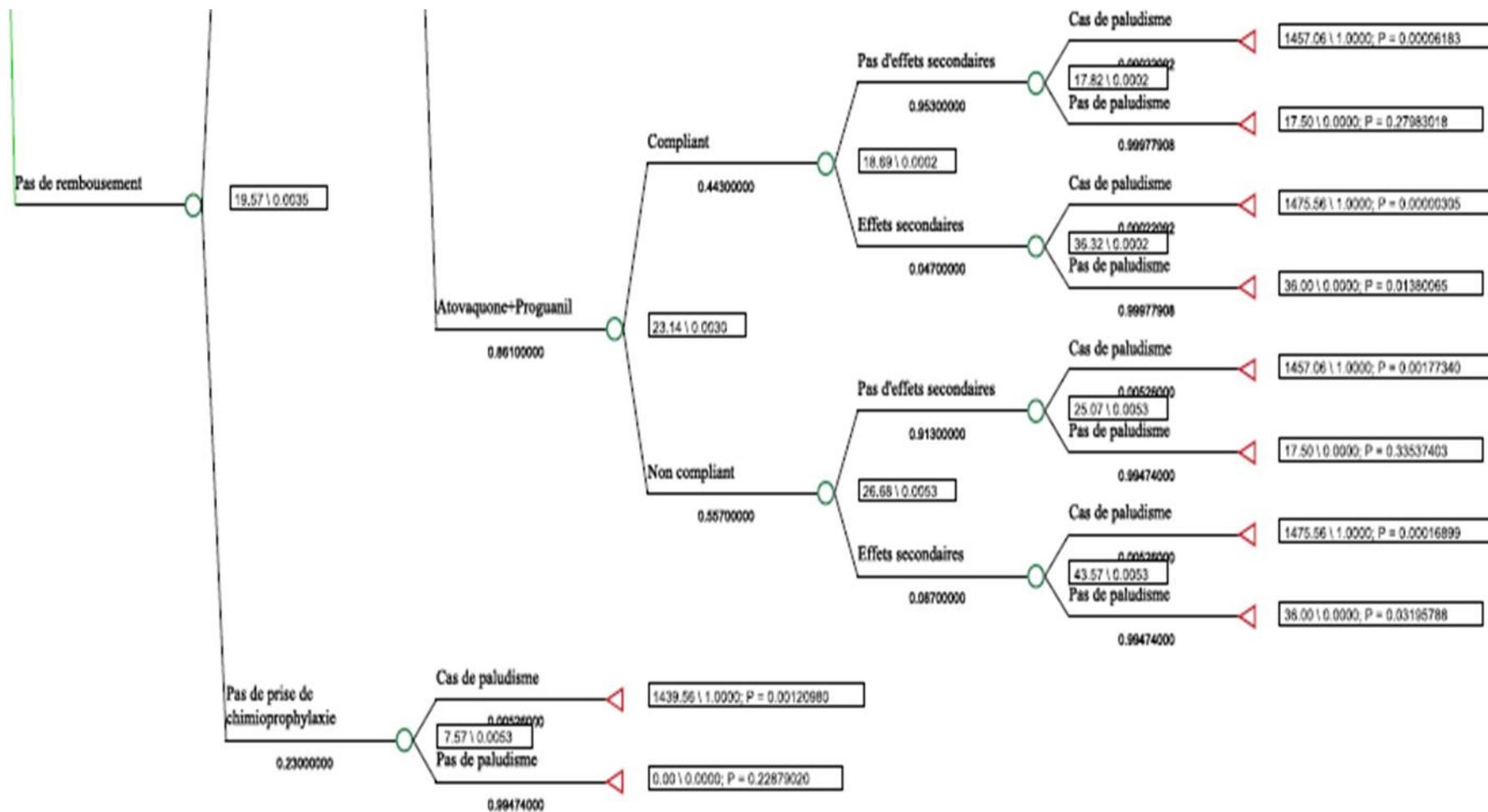
Annexe 1 Modèle en arbre avec le logiciel Tree-Age (partie 2/4)

Quelle stratégie est la plus coût-efficace pour les voyageurs partant en Afrique sub-saharienne dans la perspective de l'AM

Pas de remboursement



Annexe 1 Modèle en arbre avec le logiciel Tree-Age (partie 3/4)



Annexe 1 Modèle en arbre avec le logiciel Tree-Age (partie 4/4)

Probabilité de prise de CP sans remboursement (intervalle)	Stratégie	Coût	Différentiel de coût	Efficacité	Différentiel d'efficacité	ICER
0,64	Pas de remboursement	17,54745604	0	0,003838598	0	0
0,64	Remboursement à 65%	43,30256369	25,75510765	0,003361095	-0,000477502	-53937,1328
0,69	Pas de remboursement	18,32678087	0	0,003727551	0	0
0,69	Remboursement à 65%	43,30256369	24,97578282	0,003361095	-0,000366455	-68155,06117
0,74	Pas de remboursement	19,1061057	0	0,003616504	0	0
0,74	Remboursement à 65%	43,30256369	24,19645799	0,003361095	-0,000255408	-94736,40552
0,79	Pas de remboursement	19,88543053	0	0,003505456	0	0
0,79	Remboursement à 65%	43,30256369	23,41713316	0,003361095	-0,000144361	-162212,1258
0,84	Pas de remboursement	20,66475536	0	0,003394409	0	0
0,84	Remboursement à 65%	43,30256369	22,63780833	0,003361095	-3,33141E-05	-679525,9812

Annexe 2 Analyse de sensibilité pour la probabilité de prise de CP sans remboursement

Probabilité prise de CP avec remboursement (intervalle)	Stratégie	Coût	Différentiel de coût	Efficacité	Différentiel d'efficacité	ICER
0,81	Pas de remboursement	19,5737006	0	0,003549875	0	0
0,81	Remboursement à 65%	41,42201288	21,84831228	0,003461038	-8,88376E-05	-245935,2892
0,84	Pas de remboursement	19,5737006	0	0,003549875	0	0
0,84	Remboursement à 65%	42,67571342	23,10201282	0,003394409	-0,000155466	-148598,6033
0,87	Pas de remboursement	19,5737006	0	0,003549875	0	0
0,87	Remboursement à 65%	43,92941397	24,35571336	0,003327781	-0,000222094	-109663,9289
0,9	Pas de remboursement	19,5737006	0	0,003549875	0	0
0,9	Remboursement à 65%	45,18311451	25,60941391	0,003261153	-0,000288722	-88699,10424
0,93	Pas de remboursement	19,5737006	0	0,003549875	0	0
0,93	Remboursement à 65%	46,43681505	26,86311445	0,003194525	-0,000355351	-75596,08882

Annexe 3 Analyse de sensibilité pour la probabilité de prise de CP avec remboursement

Probabilité paludisme sans traitement (intervalle)	Stratégie	Coût	Différentiel de coût	Efficacité	Différentiel d'efficacité	ICER
0,00108	Pas de remboursement	15,51268993	0	0,000728872	0	0
0,00108	Remboursement à 65%	39,45751486	23,94482493	0,000690111	-3,87609E-05	-617757,001
0,003835	Pas de remboursement	18,18926515	0	0,00258817	0	0
0,003835	Remboursement à 65%	41,99175159	23,80248645	0,002450532	-0,000137637	-172936,5232
0,00659	Pas de remboursement	20,86584036	0	0,004447467	0	0
0,00659	Remboursement à 65%	44,52598832	23,66014796	0,004210954	-0,000236513	-100037,2644
0,009345	Pas de remboursement	23,54241557	0	0,006306765	0	0
0,009345	Remboursement à 65%	47,06022505	23,51780948	0,005971376	-0,00033539	-70120,8751
0,0121	Pas de remboursement	26,21899079	0	0,008166063	0	0
0,0121	Remboursement à 65%	49,59446179	23,375471	0,007731797	-0,000434266	-53827,56887

Annexe 4 Analyse de sensibilité pour la probabilité de paludisme sans traitement

Probabilité de compliance (intervalle)	Stratégie	Coût	Différentiel de coût	Efficacité	Différentiel d'efficacité	ICER
0,443	Pas de remboursement	19,5737006	0	0,003549875	0	0
0,443	Remboursement à 65%	43,30256369	23,72886309	0,003361095	-0,00018878	-125695,8536
0,49575	Pas de remboursement	19,25043502	0	0,003346243	0	0
0,49575	Remboursement à 65%	42,94361295	23,69317793	0,003134984	-0,000211259	-112152,3403
0,5485	Pas de remboursement	18,92716944	0	0,003142611	0	0
0,5485	Remboursement à 65%	42,58466222	23,65749277	0,002908873	-0,000233738	-101213,8236
0,60125	Pas de remboursement	18,60390387	0	0,002938979	0	0
0,60125	Remboursement à 65%	42,22571148	23,62180761	0,002682762	-0,000256217	-92194,66403
0,654	Pas de remboursement	18,28063829	0	0,002735346	0	0
0,654	Remboursement à 65%	41,86676074	23,58612245	0,002456651	-0,000278696	-84630,43008

Annexe 5 Analyse de sensibilité pour la probabilité de compliance

Probabilité de paludisme sous ATVP (intervalle)	Stratégie	Coût	Différentiel de coût	Efficacité	Différentiel d'efficacité	ICER
0,000023	Pas de remboursement	19,49002135	0	0,003491747	0	0
0,000023	Remboursement à 65%	43,20964712	23,71962577	0,00329655	-0,000195197	-121516,4969
0,00027475	Pas de remboursement	19,59645957	0	0,003565685	0	0
0,00027475	Remboursement à 65%	43,32783501	23,73137545	0,00337865	-0,000187035	-126882,1532
0,0005265	Pas de remboursement	19,70289778	0	0,003639623	0	0
0,0005265	Remboursement à 65%	43,4460229	23,74312512	0,00346075	-0,000178873	-132737,4798
0,00077825	Pas de remboursement	19,80933599	0	0,003713561	0	0
0,00077825	Remboursement à 65%	43,56421078	23,75487479	0,00354285	-0,000170711	-139152,7127
0,00103	Pas de remboursement	19,91577421	0	0,003787499	0	0
0,00103	Remboursement à 65%	43,68239867	23,76662446	0,00362495	-0,000162549	-146212,1947

Annexe 6 Analyse de sensibilité pour la probabilité de paludisme avec ATVP

Coût de l'ATVP (intervalle)	Stratégie	Coût	Différentiel de coût	Efficacité	Différentiel d'efficacité	ICER
28,79	Pas de remboursement	19,5737006	0	0,003549875	0	0
28,79	Remboursement à 65%	43,29888292	23,72518232	0,003361095	-0,00018878	-125676,356
30,20175	Pas de remboursement	19,5737006	0	0,003549875	0	0
30,20175	Remboursement à 65%	44,33814974	24,76444914	0,003361095	-0,00018878	-131181,5304
31,6135	Pas de remboursement	19,5737006	0	0,003549875	0	0
31,6135	Remboursement à 65%	45,37741656	25,80371596	0,003361095	-0,00018878	-136686,7048
33,02525	Pas de remboursement	19,5737006	0	0,003549875	0	0
33,02525	Remboursement à 65%	46,41668338	26,84298278	0,003361095	-0,00018878	-142191,8792
34,437	Pas de remboursement	19,5737006	0	0,003549875	0	0
34,437	Remboursement à 65%	47,4559502	27,8822496	0,003361095	-0,00018878	-147697,0537

Annexe 7 Analyse de sensibilité du coût du paludisme