

AIDE A LA DECISION THERAPEUTIQUE ET PHARMACO-ECONOMIQUE DANS LES STRATEGIES ANTIRETROVIRALES DES PAYS A RESSOURCES LIMITEES : APPROCHE METHODOLOGIQUE PAR MODELISATION

Auteurs

ABROGOUA D.P*.^{1,4}
PETIT C.²
BAUDON D.³
KABLAN B.J.¹

Services

- 1: Laboratoire de Pharmacologie, Pharmacie clinique, Thérapeutique et Physiologie, UFR Sciences Pharmaceutiques et biologiques Université Cocody-Abidjan, 22 BP 1397 Abidjan (Côte d'Ivoire) - E.mail : abrogouadp@yahoo.fr
- 2: Laboratoire d'Analyse des Systèmes de Santé-Université Claude Bernard Lyon (France).
- 3: Centre Européen de Santé Humanitaire, Service de Santé des Armées Lyon (France).
- 4 : Service de Pharmacologie clinique-CHU de Cocody-Abidjan (Côte d'Ivoire).

RESUME

Afin d'améliorer l'accès aux antirétroviraux dans les pays à ressources limitées, l'OMS recommande des schémas thérapeutiques simplifiés pour permettre une mise en œuvre efficace des programmes de traitement dans ces pays tout en limitant les dépenses. Cependant le choix de l'un de ces schémas thérapeutiques devrait intervenir au niveau national. L'étude est une modélisation de l'aide à la décision thérapeutique et pharmaco-économique basée sur le logiciel-modèle Puzzle du Laboratoire d'Analyse des Systèmes de Santé de Lyon (France). Notre objectif principal est d'établir une classification préférentielle de ces trithérapies en fonction du paramètre coût-efficacité dans la prise en charge du VIH/SIDA dans ces pays. Les différentes options de trithérapies ont été groupées en plusieurs stratégies thérapeutiques selon les critères suivants: âge du patient, type de VIH, co-infection VIH/tuberculose, grossesse ou risque de grossesse, type de toxicité et substitution, échec thérapeutique. Nous avons retenu sept principaux critères de comparaison entre les différentes trithérapies. Ces critères sont inspirés des recommandations de l'OMS pour un choix efficace. Il s'agit de : l'efficacité, la toxicité, la surveillance biologique de la tolérance, la facilité ou la complexité de la prise quotidienne, l'effet repas, la chaîne de froid, le coût du traitement journalier de la trithérapie. Ces critères ont un lien direct ou indirect avec les résultats thérapeutiques et le coût global de la prise en charge médicamenteuse du VIH/SIDA. Les résultats fournis par le logiciel se présentent sous forme d'échelle coût-efficacité évoluant de la trithérapie la moins coûteuse/efficace à la trithérapie la plus coûteuse/efficace dans une stratégie thérapeutique donnée.

Mots-clés : Aide à la décision, VIH/SIDA, Pharmaco-économie, Stratégies antiretrovirales, trithérapies, Modélisation, Modèle Puzzle, Pays à ressources limitées

SUMMARY

In order to improve the access to HIV drugs, WHO recommends simplified and standardized ART (antiretroviral therapy) to allow an effective implementation of programs of treatment in developing countries. The principal objective of this study is to establish, by modelling, a preferential classification of cost-effective therapies for antiretroviral therapy programs, in the context of limited-resources countries. This work is based on Model Puzzle which is a software of decision-making aid of health systems analysis laboratory in Lyon (France). It is about a modelling of the decision-making aid in therapeutic and pharmaco-economics fields. We selected various options of tritherapies according to WHO recommendations. These various options were grouped in several strategies containing some alternative tritherapies. The principal criteria at the origin of this regrouping are: age of the patient, type of HIV, HIV/tuberculosis co-infection, pregnancy or risk of pregnancy, type of toxicity and substitution, therapeutic failure. We retained seven principal criteria, inspired of WHO recommendations for an efficient choice: effectiveness, toxicity, biological monitoring of tolerance, facility or complexity of daily catch, meal effect, chain of cold, daily treatment cost of tritherapy. These criteria have a direct or indirect link with therapeutic results and the total cost of the antiretroviral therapy. The results were presented in the form of cost-effectiveness scale evolving from less cost-effective tritherapy to most cost-effective tritherapy in a therapeutic strategy according to selected criteria.

Key words : *Decision-making aid, HIV/AIDS, Pharmaco-economics, Antiretroviral therapy, Modelling, Limited-resources countries, Model Puzzle.*

INTRODUCTION

Moins de 5 % des personnes vivant actuellement avec le VIH/SIDA dans les pays en développement peuvent avoir accès aux antirétroviraux. Afin d'améliorer l'accès à ces médicaments, l'OMS recommande des schémas thérapeutiques simplifiés dans ces pays [ONUSIDA 2004]. Ces traitements issus des recommandations de 2004 concernent les schémas antirétroviraux de première intention, les substitutions de médicaments recommandées dans les schémas thérapeutiques de première intention en cas d'effets toxiques majeurs et les schémas thérapeutiques de deuxième intention en cas d'échec des schémas de première intention [OMS, 2004]. Cependant le choix de l'un de ces schémas thérapeutiques devrait intervenir au niveau national. Notre étude est une aide à la décision thérapeutique et pharmaco-économique, qui a pour objectif le choix d'un schéma thérapeutique efficient. La population-cible concerne les adultes et les adolescents infectés par le VIH vivant dans ces pays. Dans les pays à faible et moyen revenus, le taux de mortalité chez les 15-49 ans vivant avec le VIH est aujourd'hui jusqu'à 20 fois plus élevé que ce même taux dans les pays industrialisés [ONUSIDA 2004]. La modélisation de l'aide à la décision dans le choix d'un schéma antirétroviral aboutit à une classification des trithérapies sur une échelle coût-efficacité. Les traitements les plus coût-efficaces seront bénéfiques pour les programmes de prise en charge du VIH/SIDA dans le contexte des pays à ressources limitées. Cette modélisation pharmaco-économique a été effectuée avec le logiciel-modèle Puzzle.

I- MATERIEL ET METHODES

1-1 Le logiciels-modèle PUZZLE (P)

Le modèle Puzzle est un logiciel d'aide à la décision du LASS (Laboratoire d'Analyse des Systèmes de santé de l'Université de Lyon 1). Pour notre étude, il permet une modélisation de l'aide à la décision thérapeutique et pharmaco-économique avec une technique multicritères intégrée. Il effectue automatiquement un calcul de distance multicritères de surclassement inspiré de la méthodologie multicritères d'aide à la décision de ROY (méthode ELECTRE) [Jouanneteau 2004, Roy 1985, Venisse 2004]. Les trithérapies sont toutes classées en fonction d'un comparateur selon les valeurs des critères retenus. Ce comparateur est une trithérapie théorique à qui nous avons attribué les meilleures cotations issues de l'ensemble de celles des différents critères des trithérapies composant une stratégie thérapeutique donnée. En pharmaco-économie le comparateur sert de référence à l'évaluation économique d'un produit de santé [Collège des économistes de la santé 2003, Drummond et al 1998]. Dans notre étude, en tenant compte de la technique de surclassement, notre thérapie la plus coût-efficace est celle qui surclasse les autres thérapies par rapport aux cotes qui lui sont attribuées. Dans ce cas, cette thérapie est la plus proche du comparateur sur l'échelle coût-efficacité.

1-2 Description de la méthodologie multicritères de surclassement

Soit les trithérapies T1, T2 et T3 d'une stratégie thérapeutique donnée. Supposons les critères suivants: c1 (valeur /2), c2 (valeur /4) et c3 (valeur /3); les valeurs suivantes ont été cotées pour T1, T2, T3:

Tableau I : Valeurs de cotation des critères

| TRITHÉRAPIES | CRITÈRES | | |
|--------------|----------|--------|--------|
| | C1(/2) | C2(/4) | C3(/3) |
| T1 | 1 | 2 | 2 |
| T2 | 2 | 3 | 1 |
| T3 | 2 | 1 | 2 |
| comparateur | 2 | 3 | 2 |

Selon la méthodologie de notre étude, nous avons attribué à notre comparateur, les meilleures valeurs de la stratégie thérapeutique.

Le nombre de surclassement du comparateur est : **1** pour c1 + **2** pour c2 + **1** pour c3

Le nombre de surclassement de T1 est : **0** pour c1 + **1** pour c2 + **1** pour c3

Le nombre de surclassement de T2 est : **1** pour c1 + **2** pour c2 + **0** pour c3

Le nombre de surclassement de T3 est : **1** pour c1 + **0** pour c2 + **1** pour c3

Tableau II : Scores de surclassement

| | COMPARATEUR | T1 | T2 | T3 |
|------------------------|-------------|----|----|----|
| SCORE DE SURCLASSEMENT | 4 | 2 | 3 | 2 |

Sur une échelle de préférence, on aura selon les critères retenus :

T2, la pièce dont le score est le plus proche du comparateur, sera son successeur. Par conséquent T2 sera la meilleure trithérapie dans cette stratégie selon les critères retenus.

1-3-Analyse et méthode de cotation des différents critères

Nous avons sélectionné les différentes options de trithérapies dans le contexte des pays à ressources limitées selon les recommandations de l’OMS. Ces critères ont un lien direct ou indirect avec les résultats et le coût global de la prise en charge médicamenteuse du VIH/SIDA. Les critères retenus ont été rattachés à une échelle qualitative et/ou quantitative d’appréciation de chaque antirétroviral et/ou de chaque trithérapie. Nous avons retenu sept principaux critères, à savoir:

1-3-1- L’efficacité [OMS 2004, Freedberg 2003, Harvard University 2001, Us department of health and human services 2004, Moatti et al 2003]

La comparaison de l’efficacité des trithérapies que nous avons faite et la cotation qui en émane, ont été basées sur:

- les recommandations d’experts pour le choix de trithérapies efficaces, les recommandations de l’OMS: elles tiennent compte non seulement des résultats des essais cliniques et des études d’observation sur l’efficacité, mais encore de l’expérience acquise par les programmes de traitements antirétroviraux dans les pays à ressources limitées.

- la pharmacologie clinique des ARV (pharmacorésistance, pharmacocinétique, durabilité de l’efficacité, efficacité sur VIH2 et VIH 1 du groupe O...).

1-3-2- La toxicité [Carr 2000, Harvard University 2001, OMS 2004, Us department of health and human services 2004]

Nous avons considéré une toxicité sévère avec menace vitale ou une toxicité influençant la qualité de vie et/ou l’observance thérapeutique. Ce type de toxicité engendre des coûts supplémentaires dans leur prise en charge symptomatique et compromet l’efficacité du traitement. Nous avons alors recensé les antirétroviraux concernés par cette toxicité. Cette démarche a conduit à déterminer leur fréquence d’implication dans la survenue éventuelle de ce type toxicité.

1-3-3- La surveillance biologique de la tolérance [Carr 2000, Harvard University 2001, OMS 2004, Us department of health and human services 2004]

Nous avons retenus huit examens essentiels dans la surveillance biologique de la tolérance antiretrovirale: Numération Formule Sanguine, examen d’urine (glucosurie, protéinurie), transaminasémie, amylasémie, créatininémie et urémie, dosage de la créatinine phosphate, triglyceridémie, glycémie. Le nombre d’examens retenus au cours

d'une trithérapie varie selon la classe des antirétroviraux associés. L'inverse du nombre d'examens biologiques essentiels permet de limiter la cotation entre 0 et 1 et d'avoir in fine une note sur 1.

1-3-4- La facilité ou la complexité de la prise quotidienne [OMS 2004, ANRS 2001]

L'observance thérapeutique d'une trithérapie doit être élevée pour éviter la survenue de résistances virales et assurer une efficacité à long terme pour le patient. La complexité de la prise quotidienne d'un antirétroviral peut être à l'origine de la mauvaise observance.

1-3-5- L'effet repas [OMS 2004]

L'effet repas signifie la prise en compte du moment de repas dans la prise de l'antirétroviral.

Dans ce cas, le repas diminue ou augmente la biodisponibilité du médicament. Certains antirétroviraux exigent une prise à jeun parce que le repas diminue leur biodisponibilité. D'autres exigent une prise en présence de repas pour améliorer leurs paramètres pharmacocinétiques. La contrainte d'une prise obligatoire à jeun ou en présence de repas est source de mauvaise observance. Un antirétroviral sera mieux coté avec ce critère lorsque sa prise s'effectue indifféremment du repas.

1-3-6- La chaîne de froid [OMS 2004]

Une chaîne de froid obligatoire pour la conservation de certains antirétroviraux occasionnerait des dépenses supplémentaires et pourrait constituer un handicap dans la mise en œuvre de programmes nationaux de prise en charge du VIH/SIDA. Une mauvaise conservation de ces antirétroviraux due à une rupture de la chaîne de froid peut compromettre les résultats cliniques attendus. Par conséquent le caractère non obligatoire de cette logistique de conservation sera privilégié chez un antirétroviral dans ce contexte.

1-3-7- Le coût du traitement journalier de la trithérapie [OMS 2004, MSF 2003, (OMS, UNICEF, ONUSIDA et MSF 2003)]

Nous avons déterminé le coût du traitement journalier de chaque antirétroviral en nous basant sur un guide élaboré de façon commune par l'UNICEF, l'ONUSIDA, l'OMS et MSF.

Il s'agit des rapports «*Sources et prix d'une sélection de médicaments et tests diagnostiques pour les personnes vivant avec le VIH/SIDA-juin 2003*» et «*Démêler l'écheveau des réductions de prix : un guide des prix pour l'achat des ARV pour les pays en développement-15 mai 2003*». Les prix s'entendent sortie d'usine (Ex-works) ou franco à bord (FOB). Les prix ne comprennent pas le coût supplémentaire d'éléments tels que le transport, l'assurance, les droits de douane ou les taxes. Ces prix ne sont donc pas les prix de détails. Les marges appliquées sur les prix de gros et de détail varient d'un pays à un autre. En conséquence, le prix à l'usine est souvent inférieur de plus de moitié au prix final demandé au consommateur.

L'effort de réduction du coût de traitement antirétroviral chez le patient se poursuit donc au niveau des autorités locales. L'information relative aux prix et aux taux de change est sujette à variations, et correspond à la date de l'offre. Les prix sont exprimés en dollars US.

Ces rapports sont basés sur une étude effectuée de décembre 2002 à février 2003, portant sur 388 fabricants dans 50 pays. Ils rassemblent des données sur les offres de

prix des antirétroviraux faites par les compagnies détentrices de brevets et quelques compagnies génériques dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. Ces rapports fournissent les coûts annuels et les coûts par unité de prise. Ces coûts sont basés sur les schémas posologiques inclus dans le rapport de l'OMS suivant: «*Améliorer l'accès aux traitements antirétroviraux dans les pays à ressources limitées : recommandations pour une approche de santé publique (2004)*». Le ddi (didanosine) 400 mg n'a pas été pris en compte dans notre étude, compte tenu de la non disponibilité de ce dosage dans les offres préférentielles de prix indiquées par les fournisseurs potentiels répertoriés par l'OMS.

La détermination du coût du traitement journalier (CTJ) s'est faite selon le schéma suivant :

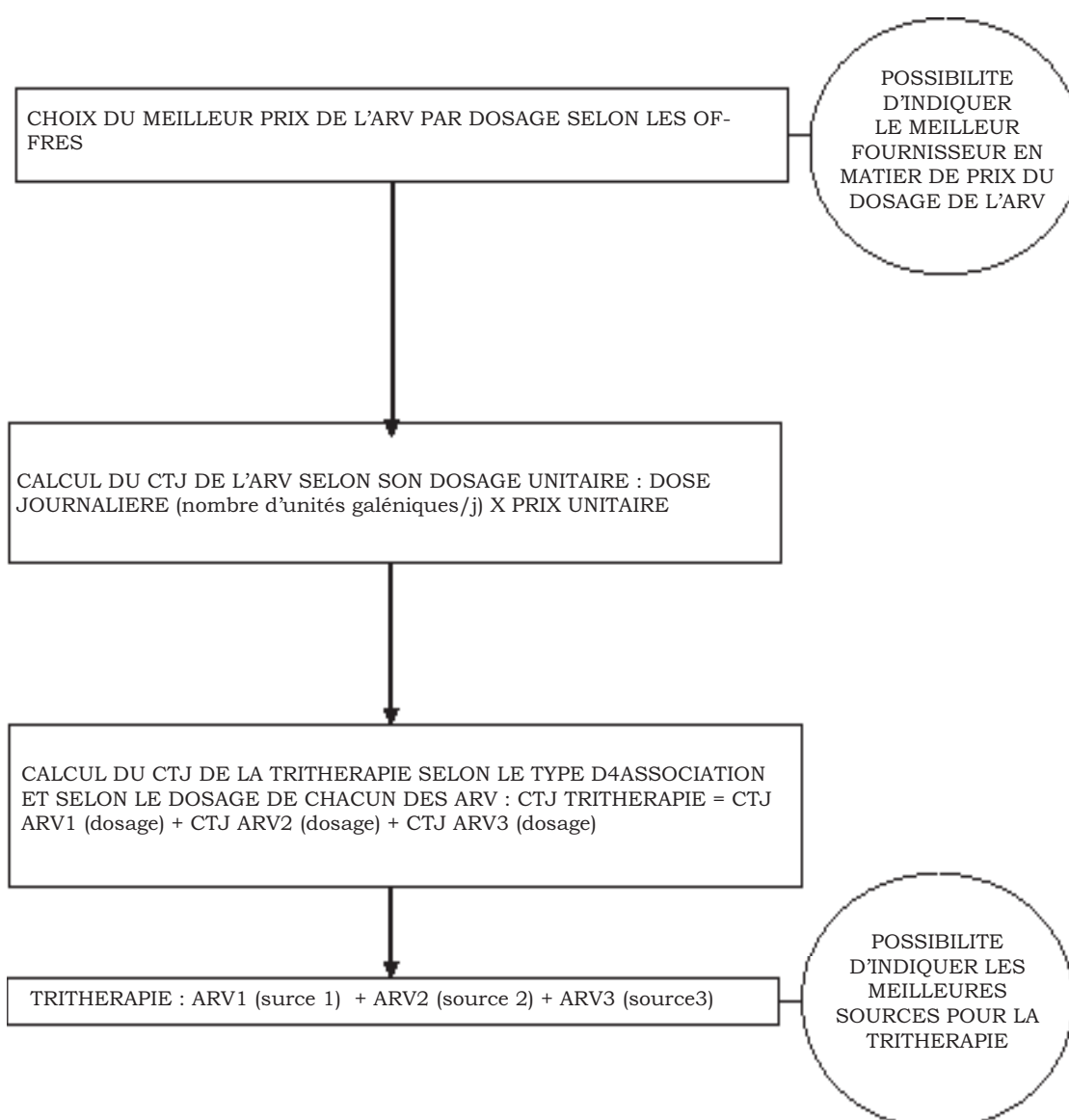


Tableau III : Description générale de la méthode de cotation

| | Efficacité | TOXICITÉ | SURVEILLANCE BIOLOGIQUE DE LA TOLÉRANCE | PRISE QUOTIDIENNE | EFFET REPAS | CHAÎNE DE FROID | COÛT |
|--|--|--|---|---------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|---|
| A X E D E S I G N I F I C A T I O N | Efficacité comparative de trithérapies dans des essais cliniques et/ou recommandations d'experts pour le choix de trithérapies efficaces | Toxicité menaçant le pronostic vital et influençant la qualité de vie et / ou l'observance thérapeutique | Poids des examens biologiques dans la surveillance de la toxicité | Facilité ou complexité de prise | Influence du repas sur le traitement | Nécessité d'une chaîne de froid | Coût du traitement journalier d'un antirétroviral donné |

Tableau III : Description générale de la méthode de cotation. (suite et fin)

| | Efficacité | Toxicité | Surveillance biologique de la tolérance | Prise quotidienne | Effet repas | Chaîne de froid | Coût |
|---------------------------------|---|--|--|--|---|--------------------|--------------------------|
| E C H E L L E | Préférence comparative sur l'efficacité | Inverse du taux d'implémentation de l'ARV dans la survenue de cette toxicité | Inverse du nombre d'exams biologiques essentiels | Fréquence de prise / nombre de comprimés | S : repas sans effet cliniquement significatif R : repas influençant la Biodisponibilité | N : non O : oui | Coût en dollars par jour |

Tableau III : Description générale de la méthode de cotation. (suite)

| | Efficacité | Toxicité | Surveillance biologique de la tolérance | Prise quotidienne | Effet repas | Chaîne de froid | Coût |
|--|--|---|---|--|------------------------|------------------------|---|
| C O T A T I O N | Pour N trithérapies dans chaque stratégie, la meilleure aura une cote de N, puis successivement de façon décroissante, les autres seront cotées à N-1, N-2, N-3..... | 0 à 1 plus ce taux est élevé moins l'ARV est impliqué dans ce type de toxicité | 0 à 1 plus ce taux est élevé moins l'ARV ne nécessite d'examen biologiques pour la surveillance de sa toxicité | 0 à 1 plus ce taux est élevé moins la prise de l'ARV est complexe | S > R S=1 et R=0 | N > O N=1 et O=0 | préférence pour le coût le moins élevé parmi les sources possibles (laboratoires pharmaceutiques) |

Le coût le plus faible étant préféré dans chaque stratégie thérapeutique, pour avoir une cotation plus élevée pour ce coût selon la méthode de surclassement, tous les coûts ont été enregistrés sous des valeurs négatives (par exemple si 1 \$ US est préféré à 2 \$ US alors -1 \$ US > - 2 \$ US).

La cotation d'une trithérapie s'est faite par addition des cotations et des coûts de chacun des ARV qui la composent. Les trithérapies sont présentées selon le dosage des antirétroviraux associés. Ces dosages sont ceux disponibles pour les offres spéciales de prix des compagnies pharmaceutiques répertoriées dans ces rapports.

II-RESULTATS ET DISCUSSION

Les résultats ont été présentés par le modèle, sous forme d'échelle coût-efficacité évoluant de la trithérapie la moins coût-efficace à la trithérapie la plus coût/efficace dans une stratégie thérapeutique donnée selon les critères retenus (le comparateur théorique surclassant toujours les différentes trithérapies sur l'échelle coût-efficacité). Ce type de présentation des résultats permet, en fonction de la disponibilité d'un antirétroviral et de son dosage, d'aider au choix d'une trithérapie toujours la mieux placée sur l'échelle coût-efficacité.

II-1 Résultats et discussion selon les types d'association d'antirétroviraux

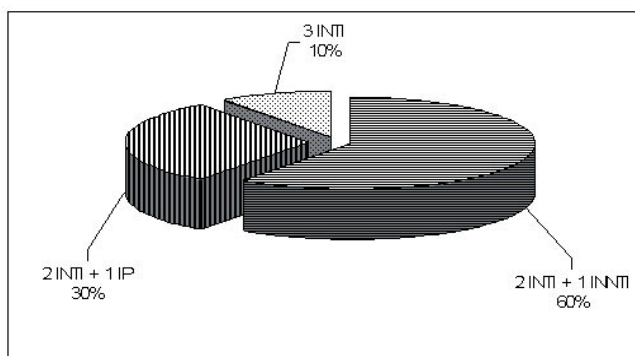


Figure 1 : Proportions d'associations antirétrovirales dans les trithérapies les plus coût/efficaces après modélisation

Tableau IV : trithérapies les plus coût/efficaces selon le type d'association après modélisation.

| Type d'association | Type de trithérapie | pourcentage |
|--------------------|------------------------------|-------------|
| 2 INTI+ 1 INNTI | AZT/3TC/NVP | 66.67% |
| | AZT/3TC/EFZ | 25% |
| | TDF/3TC/EFZ | 8.33% |
| 2 INTI+ 1 IP | AZT/3TC/ LPV _R | 50% |
| | d4T/3TC150/ LPV _R | 33.33% |
| | TDF/DDI/LPV _R | 16.67% |
| 3 INTI | AZT/3TC/ ABC | 100% |

Nous nous sommes proposé d'analyser les vingt premières trithérapies les plus coût-efficaces indiquées par le modèle sur l'ensemble des différentes stratégies thérapeutiques.

On constate ainsi que :

- parmi les INTI (inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse), l'AZT (zidovudine) apparaît dans 80% de ces trithérapies alors qu'on retrouve la D4T (stavudine) seulement dans 10% de ces associations les plus coût-efficaces ;

- parmi les INNTI (inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse), la névirapine (NVP) est la plus impliquée. On retrouve cet INNTI dans 40% de ces associations. L'EFZ (efavirenz) est retrouvé dans 20% des cas ;

- le Lopinavir boosté par le ritonavir (LPVr) est le seul IP (inhibiteur de la protéase) inclus dans ces trithérapies les mieux classées selon notre échelle coût/efficacité avec un pourcentage d'inclusion de 30 % ;

- seul le lamivudine (3TC) dosé à 150 mg est retrouvé dans 95% des trithérapies les plus coût-efficaces.

Une simulation faite en tenant compte uniquement des critères efficacité et coût du traitement journalier de la trithérapie, donc en faisant fi des autres critères (toxicité, surveillance biologique de la tolérance, facilité ou complexité de prise quotidienne, effet repas, chaîne de froid) a donné les résultats suivants :

- les trithérapies la plus et la moins coût-efficaces selon chaque stratégie thérapeutique sont les mêmes dans 75% des cas. On retrouve particulièrement ces mêmes résultats uniquement dans le cas où les différentes trithérapies d'une stratégie thérapeutique donnée, appartiennent toutes au même type d'association d'antirétroviraux. En effet, quand toutes les trithérapies d'une stratégie thérapeutique sont uniquement de type 2INTI+1INNTI ou uniquement de type 2INTI+1IPr, les trithérapies la plus et la moins coût-efficaces sont identiques à celles de la modélisation considérant tous les critères. L'utilisation de tous les critères serait donc plus pertinente lorsque dans une stratégie thérapeutique, les différentes trithérapies ne présentent pas le même type d'association. Le type d'association le plus coût-efficace est 2INTI+1INNTI dans 60% des cas, suivi des associations 2INTI+1IPr et 3INTI constituant respectivement 30% et 10% des trithérapies les plus coût-efficaces. En analysant les trithérapies les plus coût-efficaces au sein de chaque type d'association et selon les différentes stratégies thérapeutiques, on remarque que :

- la trithérapie AZT/3TC/NVP (névirapine) est dominante pour l'association 2INTI+1INNTI avec 66.67% des cas, suivie des trithérapies AZT/3TC/EFZ (25%) et TDF (ténofovir)/3TC/EFZ (8.33%).

- la trithérapie AZT/3TC/LPVr est la plus retrouvée pour l'association 2INTI+1IPr avec 50% des cas, suivie des trithérapies D4T/3TC/LPVr (33.33%) et TDF/ddi/LPVr (16.67%).

- pour l'association 3INTI, seule la trithérapie AZT/3TC/ABC (Abacavir) est retrouvée parmi les plus coût-efficaces.

En analysant les coûts du traitement journalier, on constate que 25% des trithérapies les plus coût-efficaces correspondent aux coûts les plus bas et 30% des trithérapies les moins coût-efficaces correspondent aux coûts les plus élevés.

II-2 Résultats et discussion selon les stratégies thérapeutiques

Tableau V : les trithérapies les plus coût/efficaces selon les stratégies thérapeutiques après modélisation

| Stratégies thérapeutiques | | trithérapies les plus coût/efficaces |
|--|--|--|
| traitement standard | | AZT300/3TC150/NVP200 |
| co-infection VIH/ tuberculose | Adulte et adolescent quelque soit son poids | AZT300/3TC150/EFZ200 |
| | Femme en âge de procréer (sans contraception efficace) et Femme enceinte quelque soit son poids | AZT300/3TC150/ ABC300 |
| TYPE VIH | Adulte et adolescent Infecté par VIH1 quelque soit son poids | AZT300/3TC150/NVP200 |
| | Adulte et adolescent Infecté par VIH2 ou VIH1 groupe O quelque soit son poids | AZT300/3TC150/ LPVr133.3+33.3 |
| Grossesse ou risque de grossesse | | AZT300/3TC150/NVP200 |
| TOXICITÉ ET SUBSTITUTION | Survenue de lipoatrophie liée à la stavudine | TDF300/3TC150/EFZ600 |
| | Survenue d'hépatotoxicité grave liée à la Névirapine | AZT300/3TC150/EFZ200 |
| | survenue d'éruptions cutanées graves liées à la Névirapine (type Stevens Johnson) Chez un patient < 60 Kg | d4T(30)/3TC150/ LPVr133.3 +33.3 |
| | survenue d'éruptions cutanées graves liées à la Névirapine (type Stevens Johnson) Chez un patient > 60 Kg | d4T(40)/3TC150/ LPVr133.3 +33.3 |
| | survenue d'éruptions cutanées graves liées à la Névirapine (type Stevens Johnson) Chez un patient quelque soit son poids | AZT300/3TC150/ LPVr133.3+33.3 |
| Echec du traitement de première intention (adulte et adolescent) | | TDF300/ddi100/ LPVr133.3+33.3 Ddi (didanosine) |

- Chez un patient adulte ou adolescent, quel que soit son poids, la trithérapie AZT300/3TC150/NVP200 est la mieux indiquée sur l'échelle coût-efficacité dans un contexte clinique et biologique simple.

- Au cours d'une co-infection VIH/tuberculose, le modèle indique l'association AZT300/3TC150/EFZ200, comme étant la plus coût-efficace, quel que soit le poids du patient. Cependant chez une femme en âge de procréer (sans contraception efficace) et chez une femme enceinte, quel que soit le poids, la trithérapie AZT300/3TC150/ ABC300 est la plus coût-efficace dans ce contexte de co-infection VIH/ tuberculose.

- La trithérapie la plus coût/efficace varie suivant le type de VIH chez l'adulte et l'adolescent, quel que soit son poids. Au cours d'une infection par le VIH1, l'association AZT300/3TC150/NVP200 surclasse les autres trithérapies. Alors que pour une infection au VIH2 ou au VIH1 du groupe O, c'est l'association AZT300/3TC150/ LPVr133.3+33.3 qui prime ; les INNTI étant inefficaces sur le VIH2 et le VIH1 du groupe O.

- Dans un contexte de simplification du traitement, tout en tenant compte de notre échelle coût /efficacité, l'association AZT300/3TC150/NVP200 est la plus appropriée chez une patiente en présence ou en absence de grossesse et quel que soit son poids.

- La substitution de d4T/3TC/NVP par TDF300/3TC150/EFZ600, est la plus efficiente après survenue de lipoatrophie liée à la stavudine.

- La substitution de AZT/3TC/NVP par AZT300/3TC150/EFZ200 est la plus coût/efficace après survenue d'hépatotoxicité grave liée à la Névirapine.

- Après survenue d'éruptions cutanées graves liées à la Névirapine (type Stevens Johnson), occasionnées par d4T/3TC/NVP, l'association d4T(30)/3TC150/ LPVr133.3+33.3 est la mieux indiquée chez un patient adulte ou adolescent de poids inférieur à 60 Kg.

Lorsqu'il survient ce même type de toxicité chez un patient de poids supérieur à 60 Kg, un ajustement de la dose de d4T est nécessaire avec un dosage de 40 mg avec cette même trithérapie substituante.

- Après la survenue de ces mêmes éruptions cutanées graves liées à la Névirapine (type Stevens Johnson) avec l'association AZT/3TC/NVP, l'association AZT300/3TC150/ LPVr133.3+33.3 est la mieux indiquée par notre modèle pour une substitution.

- Après échec du traitement de première intention chez l'adulte et l'adolescent, la trithérapie TDF300/ddi100/LPVr133.3+33.3 est la plus coût/efficace.

CONCLUSION

Cette étude d'aide à la décision par modélisation apporte une contribution importante aux recommandations de l'OMS pour améliorer l'accès aux antirétroviraux dans les pays en développement. En effet, en plus de se reposer sur des schémas thérapeutiques sûrs et efficaces confirmés par une expertise de l'OMS, cette étude de modélisation pharmaco-économique présente ces trithérapies sur une échelle coût-efficacité et aide au choix de l'une d'elle afin d'améliorer la qualité de vie des malades atteints par le VIH/SIDA avec des coûts minimum. L'accès à des traitements coût/efficaces dans les pays en développement permettra de limiter les dépenses liées à ces soins pour une meilleure allocation des ressources dans leurs systèmes de santé. Le budget nécessaire pour les soins et le traitement en 2005 a été estimé selon l'ONUSIDA à 3,8 milliards de dollars, et atteindra 6,7 milliards de dollars en 2007. Les données et les résultats de l'outil d'aide à la décision pourraient être modifiées et actualisées selon de nouvelles recommandations.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1- AGENCE NATIONALE DE RECHERCHE SUR LE SIDA (France) l'observance aux traitements contre le VIH/SIDA : mesure, déterminants, évolution. *collection sciences sociales et sida*, Décembre 2001 112 p.
- 2- CARR A, COOPER DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet*, 2000, 356 : 1423-1430.
- 3- COLLEGE DES ECONOMISTES DE LA SANTE - Les nouvelles recommandations du collège pour l'évaluation économique des stratégies de santé. *La lettre du collège*. juin 2003, N° 2, 14^e année 7 p.
- 4- DRUMMOND M.F., O'BRIEN B.J., STODDART G.L, et al. - Méthodes d'évaluation économique des programmes de santé. *Economica*, 1998 31 p
- 5- FREEDBERG K, YAZDANPANAHY. *Cost-effectiveness of HIV Therapies in Resource-Poor Countries*. Collection Sciences Sociales et Sida, ANRS, 2003 pp 267-291.
- 6- HARVARD UNIVERSITY. Consensus statement on antiretroviral treatment for aids in poor countries by individual members of the faculty of harvard university. March 2001. 36 p.
- 7- JOUANNETEAU V., PERIER B. Initiation au modèle P. *Maîtrise informatique*, Université Lyon 1, 2004, 22 p.
- 8- MOATTI J-P, CORIAT B, SOUTEYRAND Y et al. - *Economics of aids and access to HIV/AIDS care in developing countries, issues and challenges*. ANRS, collection sciences sociales et sida, paris, 2003. 412 p.
- 9- MEDECINS SANS FRONTIERE. *Démêler l'écheveau des réductions de prix : un guide des prix pour l'achat des ARV pour les pays en développement*. 15 mai 2003 4^e édition. 31 p.
- 10- ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE. *Améliorer l'accès aux traitements antirétroviraux dans les pays à ressources limitées : recommandations pour une approche de santé publique*. 2004. 67 p.
- 11- OMS, UNICEF, ONUSIDA et MSF. *Sources et prix d'une sélection de médicaments et tests diagnostiques pour les personnes vivant avec le VIH/SIDA*. juin 2003. 53 p.
- 12- ONUSIDA. *Rapport sur l'épidémie mondiale de SIDA*, 4^{ème} rapport mondial, Juillet 2004.
- 13- ROY B. *Méthodologie multicritères d'aide à la décision*. *Economica* 1985.
- 14- US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. *Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents*. October 29, 2004. 107 p.
- 15- VENISSE Géraldine (2004). Architecture et gestion d'une base de connaissances sur les stratégies de lutte contre les paludismes en Afrique : ontologie - méthode - modèle. DEA «méthodes d'analyse des systèmes de santé». Université lyon1. 123 p.

