



HAL
open science

Modélisation médico-économique de deux stratégies thérapeutiques de prise en charge des troubles mictionnels chez le patient traumatisé de la moelle épinière

Camille Morlière

► **To cite this version:**

Camille Morlière. Modélisation médico-économique de deux stratégies thérapeutiques de prise en charge des troubles mictionnels chez le patient traumatisé de la moelle épinière. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01015840

HAL Id: dumas-01015840

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01015840>

Submitted on 27 Jun 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université Bordeaux Segalen
U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

Année 2014

N°3016

Thèse pour l'obtention du
DIPLÔME d'ÉTAT de DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Le 18 avril 2014 à Bordeaux

Par Camille Morlière
Née le 27 décembre 1985 à Paris

Modélisation médico-économique de deux stratégies thérapeutiques de prise en charge des troubles mictionnels chez le patient traumatisé de la moelle épinière

Directeur de thèse : Dr Antoine Bénard

Jury de thèse

Pr Roger Salamon	Président
Pr Louis-Rachid Salmi	Juge
Pr Jean-Rodolphe Vignes	Juge
Pr Jérôme Wittwer	Juge
Pr Isabelle Durand-Zaleski	Rapporteur

Remerciements

Monsieur le Docteur Antoine Bénard

Merci de m'avoir encadrée dans ce travail de thèse. Je tiens tout particulièrement à vous remercier pour votre immanquable disponibilité, implication et patience dans ce projet long et ambitieux, ainsi que pour votre rigueur scientifique exemplaire. Je ressors de ce travail forte de nombreux apprentissages, et c'est à vous que je dois de pouvoir présenter cette thèse avec fierté. Merci.

Monsieur le Professeur Roger Salamon

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse. Je vous remercie de m'avoir permis de bénéficier au sein de l'ISPED d'un apprentissage de très grande qualité de l'Epidémiologie et des Biostatistiques, et de m'avoir inculqué l'exigence nécessaire dans la mise en pratique de ces disciplines.

Monsieur le Professeur Louis-Rachid Salmi

Vous me faites l'honneur d'accepter de me juger sur ce travail. Je vous remercie de votre soutien et de vos encouragements, tant pour ce travail, que tout au long de mon internat. Vos mots sont toujours écoutés avec une grande attention et un grand respect.

Monsieur le Professeur Jean-Rodolphe Vignes

Je tiens à vous remercier avec une grande sincérité pour votre présence, votre disponibilité et votre gentillesse tout au long de ce travail. Cela a été une chance et un honneur de pouvoir collaborer avec vous. Votre contribution aura été un apport inestimable à ce travail.

Monsieur le Professeur Jérôme Wittwer

Je vous remercie grandement de votre présence à cette soutenance de thèse. Je serai honorée de votre regard et de vos critiques sur ce travail. Soyez assurée de mon respect et de ma reconnaissance.

Madame le Professeur Isabelle Durand-Zaleski

C'est un grand honneur de vous avoir au sein de mon jury. Je tiens à vous remercier pour votre disponibilité et votre intérêt dans ce travail ; votre expérience et vos compétences en évaluation médico-économique vous rendent incontournable dans ce jury. Soyez assurée de ma gratitude.

Je remercie les membres du comité de validation non encore cités, dont la contribution à ce travail m'honore : le Dr Laurence Donon, le Pr Pierre-Alain Joseph et Elise Verpillot.

Je remercie l'Unité de Coordination et d'Analyse de l'Information Médicale (UCAIM) du SIM du CHU de Bordeaux, qui a effectué les simulations sur la nomenclature du PMSI : le Dr Véronique Gilleron, le Dr Aude Kostrzewa, Nathalie Ong et Eric Frison.

Table des matières

Abbréviations.....	6
Résumé	7
Abstract.....	8
1. Introduction	9
1.1. Contexte médical	9
1.2. L'étude Brindley.....	13
1.3. Définition du problème et des objectifs	15
2. Méthodes	17
2.1. Définition du problème de décision.....	17
2.2. Justification des choix faits pour l'analyse médico-économique.....	17
2.2.1. Choix de la méthode d'évaluation économique.....	17
2.2.2. Choix de la perspective.....	18
2.2.3. Choix de la population d'analyse	18
2.2.4. Choix des interventions à comparer	19
2.2.5. Choix de l'horizon temporel.....	20
2.2.6. Choix du taux d'actualisation	20
2.3. Justification du choix du type de modèle de décision.....	21
2.4. Définition des paramètres du modèle	23
2.5. Valorisation des paramètres.....	24
2.5.1. Valorisation des probabilités de transition et de l'utilité	24
2.5.1.1. Méthodes de recherche bibliographique	24
2.5.1.1.1. Stratégie de recherche.....	24
2.5.1.1.2. Stratégie de recherche Medline	25
2.5.1.1.2.1. Stratégie de recherche Scopus	26
2.5.1.2. Critères de non inclusion à la lecture du titre.....	26
2.5.1.3. Critères de non inclusion la lecture du résumé	28
2.5.1.4. Inclusion à la lecture de l'article	28
2.5.1.5. Recherches complémentaires.....	29
2.5.1.6. Gestion des références bibliographiques et des articles.....	29
2.5.1.7. Calcul des paramètres	29
2.5.1.7.1. Méthode de méta-analyse utilisée pour les probabilités de transition et les utilités	29
2.5.1.7.2. Taux de mortalité.....	30
2.5.2. Valorisation des coûts.....	31
2.6. Analyse du modèle.....	33
2.6.1. Analyse probabiliste	33
2.6.2. Analyses de scenarii	35
2.6.2.1. Analyse de scénario principale	35
2.6.2.2. Analyses de scenarii secondaires	35
2.7. Validation du modèle	36
3. Résultats	37
3.1. Construction du modèle de décision	37

3.1.1.	Construction des états de santé.....	37
3.1.2.	Distribution de départ de la cohorte.....	41
3.1.3.	Règle de terminaison de l'analyse	41
3.2.	Valorisation des paramètres.....	43
3.2.1.	Valorisation des probabilités de transition et de l'utilité	43
3.2.1.1.	Résultats de la recherche bibliographique	43
3.2.1.1.1.	Extraction des articles.....	43
3.2.1.1.2.	Exclusion à la lecture du titre	43
3.2.1.1.3.	Exclusion à la lecture du résumé	43
3.2.1.1.4.	Recherches complémentaires.....	46
3.2.1.1.5.	Inclusion à la lecture de l'article.....	46
3.2.1.2.	Calcul des paramètres	46
3.2.2.	Valorisation des coûts.....	48
3.2.3.	Valorisation des autres paramètres	53
3.2.3.1.	Taux d'efficacité du traitement Brindley	53
3.2.3.2.	Nombre de patients dans la cohorte	53
3.2.3.3.	Âge de départ des patients de la cohorte.....	53
3.2.4.	Bilan des paramètres du modèle	53
3.3.	Paramètres des distributions pour l'analyse probabiliste	55
3.3.1.	Résultats de l'analyse de scénario principal : efficacité de la technique Brindley de 60% et taux d'actualisation de 2,5%.....	55
3.3.2.	Résultats des analyses de scénarii secondaires	58
3.3.2.1.	Efficacité du dispositif Brindley de 60% et taux d'actualisation de 1% et 6%.....	58
3.3.2.1.	Efficacité du dispositif Brindley de 80% et taux d'actualisation de 1%, 2,5% et 6%	60
3.4.	Calcul de la valeur attendue de l'information parfaite (EVPI) et récapitulatif des résultats	64
3.5.	Validation du modèle	65
4.	Discussion.....	66
4.1.	Limites de l'étude	66
4.2.	Points forts de l'étude.....	68
5.	Conclusion.....	70
	Références	71
	Annexes	75
	Annexe 1. Bases neuro-anatomiques du contrôle mictionnel	75
	Annexe 2. La méthode Brindley : principes de l'électrostimulation.....	77
	Annexe 3. Pose du neurostimulateur Brindley	79
	Annexe 4. Présentation proposée au comité de validation le 07 février 2014.	82

Abbréviations

ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
BNI	Bénéfice Net Incrémentiel
CEESP	Commission Evaluation Economique et de Santé Publique
CEPS	Comité d'Evaluation des Produits de Santé
CT	Commission de Transparence
CHU	Centre Hospitalo-Universitaire
EVPI	Expected Value of Perfect Information
EVPII	Expected Value of Partial Perfect Information
EVSI	Expected Value of Sample Information
GHS	Groupes Homogènes de Séjours
GREGSAP	Groupe de Recherche Economie et Gestion en Santé Publique
HAS	Haute Autorité de Santé
ISPED	Institut de Santé Publique, d'Epidémiologie et Développement
ISPOR	International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research
PA	Personnes-Années
pCU	Probabilité que la technique Brindley soit coût-utile
PH	Praticien Hospitalier
PIB	Produit Intérieur Brut
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
PT	Probabilité de Transition
QALYs	Quality Adjusted Life-Years
RCU	Ratio coût-utilité
SMR	Service Médical Rendu
STIC	Soutien aux Techniques Innovantes et Coûteuses
TI	Taux d' Incidence
UNCAM	Union Nationale des Caisses Primaires d' Assurance Maladie
USMR	Unité de Soutien Méthodologique à la Recherche Clinique et Epidémiologique

Résumé

Introduction

L'efficacité de la technique Brindley (neurostimulation des racines sacrées) a été estimée dans le traitement des troubles urinaires chez le blessé médullaire dans une étude clinique. Mais la durée de suivi limitée à un an et l'utilisation d'un critère de jugement intermédiaire ont rendu les résultats médico-économiques difficilement interprétables. L'objectif de la présente analyse était d'extrapoler à long terme les résultats de cette étude clinique pour estimer le ratio coût-utilité de la technique Brindley par comparaison au traitement médical de référence (sondage et anticholinergiques).

Méthodes

Un modèle de Markov a été construit avec un horizon temporel de 10 ans, des cycles de un an et un taux d'actualisation de 2,5%. Le critère de résultat était exprimé en QALY et la perspective était celle de l'Assurance Maladie. Une revue systématique de la littérature avec méta-analyse a été effectuée pour déterminer les probabilités de transition et les QALYs. Les coûts ont été estimés à partir de l'étude clinique et par simulation à partir de la nomenclature du PMSI. Le taux de remboursement du dispositif a été fixé à 60%. L'incertitude sur la valeur des paramètres du modèle a été prise en compte dans une analyse probabiliste.

Résultats

Trois états de santé irréversibles ont été considérés : état basal ; chirurgie urologique (sphinctérotomie, dérivation continente ou non) ; décès. Des états de santé réversibles, engendrant des coûts supplémentaires mais sans effet significatif sur l'utilité, ont été intégrés dans les états de santé irréversibles : lithiases urinaires et vésicales ; pannes du dispositif Brindley.

Le ratio coût-utilité était estimé à 9656€ supplémentaire par QALY gagné. Pour un ratio coût-utilité seuil de 30000€, la probabilité que le dispositif soit coût-utile était de 70%.

Conclusion

L'étude montre que la technique Brindley est coût-utile à un seuil de 30000€ et pour un taux de remboursement du dispositif de 60%.

Mots-clés : Modèle de décision probabiliste, Chaîne de Markov, Traumatisme de la moelle épinière, Technique Brindley, Coût-utilité

Abstract

Introduction

The efficiency of the Brindley technique (neurostimulation of sacral roots) was estimated in a clinical study as a therapeutic strategy for the neurogenic bladder of the spinal cord injured patient. However, the follow-up period limited to one year and the utilization of a surrogate outcome made the medicoeconomic results difficult to interpret. The objective of the analysis was to extrapolate to a long-term horizon the results of the clinical study in order to estimate a cost-utility ratio of the Brindley technique in comparison to the medical standard treatment (catheterization and anticholinergics).

Methods

A Markov model was constructed with a horizon of 10 years, cycles of one year and a discount rate of 2,5%. The result outcome was the QALY and the perspective the French national health insurance. A systematic review of the literature with a meta-analysis was performed to determinate the transition probabilities and the QALYs. The costs were estimated from the clinical study and through the simulation from the nomenclature of the Medicalized Information System Program (PMSI). The reimbursement rate of the device was set at 60%. The uncertainty on the value of the parameters was taken into account in a probabilistic analysis.

Results

Three irreversible health states were chosen: basal; urological surgery (sphincterotomy, continent or incontinent derivation); death. Reversible health states, leading to additional costs but without effect on utility, were integrated in the irreversible health states: urinary and bladder stones; failures of the Brindley device.

The cost-utility ratio was estimated at 9656€ per QALY. For a ceiling cost-utility ratio set at 30000€, the probability that the Brindley device was cost-utile was 70%.

Conclusion

The study shows that the Brindley device is cost-effective for a ceiling cost-utility ratio at 30000€ and for a reimbursement rate of the device by the French national health insurance at 60%.

Key words: Probabilistic decision model, Markov Chain, spinal cord injury, Brindley technique, Cost-utility

1. Introduction

1.1. Contexte médical

L'incidence mondiale des traumatismes médullaires est estimée à 10,4 à 83 cas par million d'habitants par an. Environ 80 à 90% des patients présentant une lésion médullaire sensitivomotrice complète après un traumatisme ne récupéreront pas [1]. L'écart d'espérance de vie entre ces patients, paraplégiques ou tétraplégiques, et la population générale, s'est considérablement réduit ces dernières décennies, grâce à une prise en charge immédiate et multidisciplinaire. Leur qualité de vie connaît la même évolution et est aujourd'hui centrale dans leur prise en charge. Cependant de nombreux progrès restent attendus : la mortalité des patients traumatisés complets de la moelle reste supérieure à celle de la population générale. Les principales causes sont des événements aigus tels que la pneumonie, l'insuffisance respiratoire aiguë, la septicémie ou autres infections, ou l'embolie pulmonaire. De nombreux efforts sont également mis en œuvre afin de diminuer la mortalité associée aux maladies chroniques. Celle-ci a moins d'impact sur l'espérance de vie que les causes aiguës et est actuellement légèrement supérieure à celle de la population générale [2, 3].

Malgré ces progrès et l'importance des complications respiratoires, les troubles mictionnels développés par les patients continuent à avoir un impact majeur et restent centraux dans leur prise en charge : il a été estimé que les troubles mictionnels sont responsables de plus de 10% de la mortalité [4]. Ils sont également associés à une forte morbidité : incontinence urinaire, infections urinaires multiples, reflux vésico-urétéral, hydronéphrose et insuffisance rénale peuvent se développer chez les patients en l'absence d'une prise en charge adéquate [5].

Ces troubles sont liés à l'apparition, une fois la phase de paralysie spastique installée environ un an après le traumatisme, d'une vessie neurogène, chez environ 80% des patients [6]. Une miction complète volontaire est alors impossible.

Le fonctionnement normal de la vessie permet une continence et une miction complète harmonieuse. Pour ce faire, le détrusor est détendu (absence de contractions) en phase de remplissage, et lors de la miction, le détrusor se contracte en même temps que le sphincter vésical se relâche, permettant une vidange complète de la vessie.

Dans le cas d'une vessie neurogène, il existe une altération des fonctions du détrusor et du sphincter. Plusieurs tableaux cliniques sont possibles, chacun nécessitant une prise en charge spécifique :

- Une hyperactivité vésicale, qui est observée dans la majorité des cas [7]: la miction est

possible, mais se fait par le biais de mictions réflexes : le détrusor se contracte de manière incontrôlée une fois la vessie remplie. La miction est involontaire, sans sensation vésicale vraie. Cette miction réflexe fait intervenir les nerfs sacrés ;

- L'hyperactivité vésicale est souvent associée à une dyssynergie vésico-sphinctérienne : le détrusor et le sphincter se contractent et se relâchent, mais de manière non coordonnée, permettant seulement une miction partielle, et avec des résidus post-mictionnels pouvant être élevés, provoquant une augmentation de la pression vésicale chronique ;
- Une vessie flasque (ou flaccide) peut parfois être observée : il n'existe plus aucune contraction du détrusor. Celle-ci se remplit et ne peut être vidée qu'avec une aide extérieure, par exemple un auto-sondage.

Dans le cas d'une hyperactivité vésicale, associée ou non à une dyssynergie vésico-sphinctérienne, le haut appareil urinaire se dégrade par le biais de deux mécanismes:

- Le résidu post-mictionnel, qui s'il provoque une augmentation chronique de la pression vésicale au remplissage, empêche un écoulement urétéral et dilate le haut appareil. Il favorise de plus les infections ;
- La paroi vésicale se dilate, provoquant un reflux si la dilatation touche la jonction vésico-urétérale. La déformation favorise les gîtes microbiens et les infections urinaires, aggravant l'hyperréflexivité vésicale.

Les patients bénéficient d'une surveillance rapprochée, particulièrement les deux premières années, afin de détecter d'éventuelles complications et d'ajuster la méthode de vidange si besoin. Le suivi consiste en un examen clinique, un bilan urodynamique et une échographie des voies urinaires. Quel que soit le traitement choisi, la prise en charge de la vessie neurogène a pour objectif de protéger le haut-appareil urinaire :

- Maintien de la continence urinaire ;
- Maintien de l'autonomie et du confort du patient au maximum ;
- Eviter l'infection génitale et du haut-appareil.

Le maintien d'une pression vésicale basse est l'élément pronostic majeur dans la prise en charge de la vessie neurogène. Elle est la garante de la préservation de la fonction rénale et de l'intégrité de la paroi vésicale [5].

De manière générale, il est à noter que les moyens thérapeutiques (décrits ci-dessous) ont connu peu d'évolution depuis les 30 dernières années. L'amélioration de la morbi-mortalité chez le patient

traumatisé complet de la moelle est liée à une prise en charge plus précoce et de meilleure qualité, mais les traitements des troubles mictionnels ont en eux-mêmes connu peu de changements.

La priorité est de mettre en place un système de vidange de la vessie. Celui-ci peut se faire selon trois modalités :

- 1) Favoriser les basses pressions vésicales à tout moment, grâce à un sondage. La cathétérisation intermittente peut être proposée aux patients gardant une autonomie des membres supérieurs ou ayant une aide à domicile. Cette méthode réduit la probabilité d'hydronéphrose et de lithiases vésicales et rénales, mais peut également être responsables de complications telles que l'infection urinaire et une distension vésicale [5]. Pour les patients ne possédant pas d'autonomie des membres supérieurs, la sonde à demeure peut être envisagée. Cependant cette technique est reconnue pour augmenter le risque d'épididymite, de pyélonéphrite, de lithiases et de cancer de vessie [8, 9]. Elle est aujourd'hui peu utilisée ;
- 2) Vidange de la vessie par miction réflexe. La méthode de miction réflexe est possible chez les patients gardant un réflexe de miction intact : une vidange vésicale par contraction incomplète et involontaire du détrusor est utilisée. Cependant cette méthode ne permet pas d'assurer que la miction soit complète et doit être évitée chez les patients présentant une dyssynergie vésicale et un reflux vésico-urétéral. Il existe un risque de haute pression vésicale, surtout chez des patients présentant des résidus post-mictionnels élevés, chez qui cette méthode est déconseillée. Les patients utilisant cette méthode doivent en plus être des hommes et avoir une autonomie des membres supérieurs, car ils doivent pouvoir se munir d'un étui pénien pour recueillir l'urine [5] ;
- 3) Vidange de la vessie par manœuvre : celle-ci est principalement utilisée chez les patients ayant une vessie flaccide avec résistance minime du sphincter. La miction se fait par la manœuvre de Crédeé ou Valsalva, par lesquelles on applique une pression suprapubienne ou on augmente la pression intraabdominale afin de provoquer une miction. Ces techniques sont limitées par la pression sphinctérienne et ne permettent pas toujours une miction complète.

Une médication peut être associée à ces méthodes :

- Les anticholinergiques, associés au sondage intermittent pour les patients présentant une dyssynergie vésico-sphinctérienne, sont le traitement de référence actuellement [5]. Les anticholinergiques, en diminuant la contractilité du détrusor, permettent une amélioration de la continence urinaire ainsi qu'une diminution de la pression vésicale ;
- Les injections de toxine botulique intravésicales ou dans le sphincter ont les mêmes objectifs. Cette technique, utilisée depuis la fin des années 80, est efficace, mais présente de nombreux effets indésirables qui restent un problème empêchant son utilisation plus large : Kuo a trouvé

des infections urinaires chez 35% des patients, des résidus-post-mictionnels élevés nécessitant un sondage intermittent et une difficulté à uriner chez 75% des patients [10]. C'est également une technique coûteuse [11].

Les traitements chirurgicaux sont utilisés chez les patients présentant des complications malgré une utilisation optimale des traitements présentés ci-dessus. Ces complications, par exemple des infections urinaires à répétition, ou des lithiases vésicales ou urinaires, entraînent notamment une augmentation du risque d'insuffisance rénale chronique. De plus, elles provoquent des hospitalisations à répétition, alourdissant la prise en charge du patient et diminuant sa qualité de vie. Lors du développement d'une telle situation, une prise en charge chirurgicale devient nécessaire. Il existe plusieurs types de traitements, en fonction de la problématique spécifique de chaque patient. La sphinctérotomie transurétrale est une bonne option pour les hommes qui ont choisi une vidange réflexe et qui présentent une dyssynergie vésico-sphinctérienne. La procédure réduit la résistance sphinctérienne, permettant à ces patients une meilleure vidange vésicale [5].

Des procédures chirurgicales plus invasives, nécessitant une dérivation urinaire, sont également utilisées. Il en existe plusieurs types :

- Les dérivations urinaires non continentales : elles consistent à enlever la vessie et dériver les uretères, qui sont abouchés directement à la peau, ou par l'intermédiaire d'un segment de tube digestif (dit opération Bricker). Cette procédure ne permet pas une continence urinaire et une stomie devient nécessaire ;
- Les dérivations urinaires continentales : elles consistent à garder la vessie en place et dériver les uretères sur un chenal continent par lequel le patient va pouvoir se sonder ou être sondé. La vessie peut aussi être agrandie dans un premier temps (cystoplastie d'agrandissement). Ainsi l'urine ne s'écoule pas en continu mais seulement lors d'un sondage. Si ce chenal est créé à partir de l'intestin grêle (iléon), cette procédure est appelée opération de Monti ; si le chenal est créé à partir de l'appendice, l'opération est appelée opération de Mitrofanoff. Il est également possible de créer un réservoir vésical de substitution avec de l'intestin. La technique utilisant de l'intestin grêle est appelée poche ou réservoir de Kock. La technique utilisant le côlon est appelée la poche d'Indiana. Cependant ces deux dernières techniques ne sont quasiment plus utilisées de nos jours.

Une dernière option chirurgicale existe : la pose d'un neurostimulateur Brindley. Cette technique, qui existe depuis 1978 [12], permet une contraction vésicale sur commande grâce à la pose d'électrodes de stimulation sur les racines sacrées antérieures. La physiopathologie derrière cette technique est que la stimulation des nerfs parasympathiques S2-S4 active aussi les nerfs moteurs commandant une contraction sphinctérienne. On pourrait penser que cela inhiberait une miction. Cependant, le muscle lisse vésical et le muscle strié du sphincter vésical ont des rythmes différents de contraction et

relaxation et il est possible de les faire se contracter de manière alternative par un schéma de stimulation intermittent, permettant une miction complète et efficace d'une vessie neurogène. Des électrodes sont implantées sur les nerfs sacrés ou les racines sacrées et reliées à un stimulateur implanté en sous-cutané par des câbles, au niveau du thorax ou de l'abdomen. Afin de provoquer une miction, le patient doit simplement appuyer sur le stimulateur. Une autre caractéristique de cette méthode est qu'elle est associée à une rhizotomie sacrée postérieure : il s'agit d'une section chirurgicale des racines sacrées postérieures, supprimant ainsi l'hyperréflexie du détrusor et/ou du sphincter. La rhizotomie permet d'augmenter la capacité de stockage de la vessie, de réduire l'incontinence réflexe et de protéger le haut système urinaire. Cependant, elle est irréversible, et abolit également l'érection et l'éjaculation réflexes, la sensation au niveau du sacrum, et peut réduire le réflexe de défécation. Elle est proposée aux patients présentant une dyssynergie vésico-sphinctérienne et des volumes résiduels post-mictionnels élevés, avec des complications ou une inefficacité du traitement médical.

Les annexes 1, 2 et 3 fournissent des informations plus détaillées sur respectivement les bases neuro-anatomiques du contrôle mictionnel, les principes de la méthode Brindley, et les principes chirurgicaux de la pose du neurostimulateur, d'après Vignes et al. [13, 14].

La technique Brindley est particulièrement efficace, et permet le retour d'une miction avec des résidus post-mictionnels très bas, ainsi qu'une réduction des infections urinaires, du besoin de cathétérisation, et de médication [5]. Il s'agit d'une des méthodes les plus intéressantes actuellement.

Avant 2004, seulement deux études avaient analysé les conséquences économiques de cette technique. Aucune n'avait obtenu des résultats suffisants pour permettre de prendre une décision sur le remboursement de la procédure par le système de santé [15].

1.2. L'étude Brindley

L'étude Brindley a été mise en place en 2004 dans ce contexte par le Professeur Jean-Rodolphe Vignes, neurochirurgien au Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Bordeaux. Il s'agissait d'une étude de cohorte multicentrique, comparant en parallèle deux stratégies de prise en charge des troubles urinaires chez les patients traumatisés médullaires :

- Traitement médical de référence ;
- Technique Brindley : neurostimulation des racines sacrées antérieures et rhizotomie sacrée postérieure.

Les centres associés étaient situés à Angers, Berck sur Mer, Brest, Limoges, Lyon, Montpellier, Nancy,

Nantes, Poitiers, Rouen, Saint-Etienne et Toulouse. L'étude a été menée en collaboration notamment avec l'Unité de Soutien Méthodologique à la Recherche Clinique et Epidémiologique (USMR) du CHU de Bordeaux (Pr Geneviève Chêne puis Dr Antoine Bénard) et l'Institut de Santé Publique, d'Epidémiologie et de Développement (ISPED) (Pr Yves-Antoine Flori puis Mme Elise Verpillot). Cette étude a obtenu un financement du Ministère de la Santé (Appel d'offres STIC 2004 -Soutien des Innovations diagnostiques et Thérapeutiques Coûteuses-).

Le critère clinique de jugement principal était le pourcentage de miction complète à 12 mois. L'étude avait pour objectif d'estimer le ratio coût-efficacité du neurostimulateur Brindley en comparaison à la prise en charge de référence (anticholinergiques ou injections de toxine botulique et sondages intermittents ou mictions réflexes), chez des patients porteurs d'une vessie neurogène avec incontinence et/ou risque sur le haut appareil urinaire après une lésion médullaire supra-sacrée complète stabilisée. Les patients étaient inclus au moins 6 mois après le traumatisme. Le ratio coût-efficacité était exprimé en coût différentiel par patient supplémentaire présentant une miction complète 12 mois après l'inclusion.

Le nombre de patients inclus était de 50 au total, 25 ont reçu le traitement médical de référence et 25 ont reçu le traitement Brindley. L'étude a montré que l'efficacité du neurostimulateur Brindley était supérieure à celle du traitement médical de référence : au 12^e mois après implantation du neurostimulateur Brindley, 60% des patients (n=15) avaient une miction complète. Chez les patients ayant reçu le traitement de référence, ils étaient 3 (12%) ($p < 0.001$).

Le coût de la prise en charge chez les patients ayant bénéficié du neurostimulateur Brindley était également supérieur à celui de la prise en charge par le traitement médical de référence. Les coûts chez les patients bénéficiant de la pose du neurostimulateur étaient principalement liés à la pose de l'appareil, à des hospitalisations dans des services de chirurgie, médecine, et rééducation (93% du coût total moyen). Chez les patients bénéficiant du traitement de référence, les coûts étaient principalement liés à des hospitalisations pour rééducation et à l'achat de matériel de cathétérisation urinaire (74% du coût total moyen). Le coût de la cathétérisation urinaire était 60% inférieur chez les patients avec le neurostimulateur Brindley (2030€) en comparaison aux patients avec le traitement de référence (4989€).

Le ratio coût-efficacité non ajusté était de 70917 € (IC : 43161 -151838) par patient supplémentaire présentant une miction complète et volontaire à 12 mois.

Le point fort de l'étude était la validité de l'estimation des coûts lors de la 1^{ère} année de traitement. En effet, les coûts des hospitalisations ont été extraits directement des bases de données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) de chaque établissement participant.

1.3. Définition du problème et des objectifs

La principale limite de l'étude Brindley était son horizon temporel, de 12 mois seulement. Pour l'évaluation de l'efficacité des stratégies comparées, cela a imposé le choix d'un critère de jugement de substitution. Certes pertinent du point de vue clinique (car la restitution d'une miction complète et volontaire est primordiale chez ces patients), ce critère n'est pas facile à interpréter d'un point de vue médico-économique. Cet horizon temporel n'a pas non plus permis une évaluation à long terme des conséquences financières des stratégies comparées. Or les coûts de la technique Brindley sont maximaux la première année. On peut s'attendre à une diminution des coûts significative après la première année, contrairement au traitement de référence, pour lequel les coûts liés au matériel de cathétérisation resteront élevés tout au long de la vie du patient. Avec un horizon temporel plus large, un amortissement de la technique Brindley pourrait être attendu.

Un suivi prolongé est donc indispensable à l'évaluation médico-économique de la technique Brindley. Un horizon temporel à long terme était souhaitable mais difficilement réalisable dans un essai clinique, et demanderait un investissement financier et logistique trop lourds.

Dans une telle situation, la modélisation médico-économique est quasi-systématiquement requise [16]. Celle-ci permet d'étudier le devenir d'une cohorte fictive de patients atteints de la maladie dans un horizon temporel à long terme et d'évaluer le coût et l'efficacité de deux traitements ou plus grâce à des ratios coût-résultat.

Partant de l'hypothèse d'un amortissement possible de la technique Brindley à long terme en comparaison au traitement de référence, un modèle médico-économique a été construit.

Il n'existait pas à notre connaissance de modèle comparant le dispositif Brindley au traitement de référence chez les patients traumatisés de la moelle complets présentant des troubles mictionnels.

La faisabilité du modèle a été étudiée conformément aux recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS). Concernant les données d'efficacité, il a estimé qu'elles pourraient être extraites de la littérature. Un grand nombre d'articles scientifiques a été publié depuis la création du dispositif Brindley. De plus, les traitements existants ont peu évolué ces 30 dernières années. Nous estimions donc que la littérature existante était utilisable pour le modèle. Les coûts ont été extraits de l'étude Brindley et de la simulation de séjours hospitaliers (on a retrouvé dans la nomenclature des Groupes Homogènes de Séjours (GHS) version 2013 des séjours hospitaliers ou des actes ambulatoires correspondant à certaines caractéristiques). Le Pr Jean-Rodolphe Vignes a été contacté dès le début du projet et a accepté de participer à la création du modèle.

Les contraintes de temps réduisaient à 18 mois le temps disponible pour réaliser l'étude. Cette fenêtre de temps a été jugée suffisante pour mener à bien le projet.

La faisabilité du modèle a donc été jugée satisfaisante dans ce contexte.

Les objectifs de l'étude sont :

- Estimer le ratio coût-utilité du neurostimulateur Brindley en comparaison à un traitement médical de référence, chez des patients porteurs d'une vessie neurogène avec incontinence et/ou risque sur le haut appareil urinaire après une lésion médullaire supra-sacrée complète stabilisée. L'horizon temporel de l'étude sera plus large que celui de l'étude Brindley ;
- Déterminer les priorités de recherche dans le domaine de la prise en charge des troubles urinaires chez les patients traumatisés complets de la moelle.

Les différentes étapes du projet étaient:

- Conceptualisation du problème à évaluer : définition du choix de la méthode d'évaluation économique, de la perspective d'analyse, de la population d'analyse et de l'horizon temporel ;
- Conception du modèle : définition du type de modèle utilisé et des caractéristiques qui y sont associées ;
- Définition et valorisation des paramètres : les paramètres du modèle ont été définis et valorisés à partir de plusieurs sources (PMSI, données de la littérature, etc.) ;
- Analyse statistique : calcul de l'indice coût-résultat et détermination de la dominance ;
- Analyse de sensibilité : une analyse de scénarii combinée à une analyse de sensibilité probabiliste a été effectuée afin d'intégrer tous les éléments d'incertitude dans les résultats de l'analyse statistique ;
- Valeur de l'information : la valeur attendue de l'information parfaite (ou Expected Value of Perfect Information (EVPI)) sera analysée ;
- Évaluation de la transparence et de la validité du modèle : un comité de validation, composé d'experts dans la prise en charge des patients traumatisés de la moelle complets, d'économistes et d'épidémiologistes, sera mis en place. Sa fonction sera de conseiller dans l'élaboration du modèle et de déterminer si celui-ci reproduit de façon suffisamment fidèle l'histoire naturelle et sous traitement de la maladie.

Ces éléments sont détaillés dans le chapitre suivant.

2. Méthodes

2.1. Définition du problème de décision

Le problème de décision reste identique à celui de l'étude Brindley : il est celui du choix entre deux thérapeutiques, le traitement médical de référence et la pose du neurostimulateur Brindley, chez des patients traumatisés complets de la moelle. Le choix doit être basé sur un critère médico-économique : un ratio coût-résultat, qui sera calculé au terme d'une modélisation médico-économique. L'horizon temporel de l'étude doit de plus être à long terme, afin de pouvoir prendre en compte l'amortissement de la pose du neurostimulateur Brindley.

2.2. Justification des choix faits pour l'analyse médico-économique

Les choix méthodologiques structurant l'évaluation du problème ont été faits en accord avec les recommandations de la HAS et de l'International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) en matière de construction d'un modèle médico-économique [16, 17]. Il est nécessaire de définir plusieurs paramètres généraux communs à toute évaluation médico-économique avant de commencer la réflexion sur le type de modèle de décision. Chacun de ces paramètres est majeur et conditionne les conclusions de l'évaluation.

2.2.1. Choix de la méthode d'évaluation économique

Les méthodes de référence sont l'analyse coût-utilité et l'analyse coût-efficacité. Il est recommandé de choisir la méthode d'évaluation économique en fonction de la nature des conséquences attendues des interventions étudiées sur la santé des patients [16].

Nous ne faisons pas l'hypothèse que la technique de Brindley permet d'augmenter la durée de vie des patients tétra ou paraplégiques atteints de troubles urinaires. Nous faisons en revanche l'hypothèse que la technique de Brindley permettrait d'améliorer le bien-être des patients en améliorant leur fonction urinaire.

Le QALY (Quality Adjusted Life-Year) a été choisi comme critère de résultat pour l'étude. Il s'agit d'un critère satisfaisant lorsque que l'on souhaite maximiser le bien-être d'une population cible, dans un contexte de ressources limitées [18].

Les QALYs sont issus de la théorie économique de l'utilité et prennent en compte la quantité et la qualité de vie générées par des interventions thérapeutiques. Un QALY est le produit arithmétique de l'espérance de vie d'un patient (des années de vie) et d'une mesure du bien-être du patient. Un QALY place donc un poids (le bien-être) sur une période de temps (nombre d'années). Il est calculé en faisant la multiplication de ces deux facteurs. Par exemple, le nombre de QALYs d'un patient vivant pendant 4 ans avec un bien-être évalué à 0,75 est de $4 \times 0,75 = 3$ QALYs. Une année passée dans un état de parfait bien-être sera donc pondérée à 1, une année passée dans un état de bien-être plus limité sera pondérée par une valeur inférieure à 1, le minimum étant 0 (décès) voire légèrement inférieur à 0 pour des états de santé jugés par le patient comme moins préférable que le décès.

La combinaison des QALYs et des coûts des stratégies de prise en charge comparées permet le calcul d'un ratio coût-utilité. Celui-ci indique les coûts additionnels générés par la stratégie évaluée afin de générer un QALY (ou une année en état de parfait bien-être) supplémentaire par rapport à la stratégie de référence. La méthode d'évaluation économique choisie pour notre étude est donc une analyse coût-utilité.

2.2.2. Choix de la perspective

Il est recommandé d'adopter une « perspective collective, permettant de tenir compte de l'ensemble des parties prenantes concernées par la décision » [16]. En effet, une perspective large mènera à des résultats plus proches des réalités des différents acteurs et permettra de prendre une meilleure décision.

Cependant, l'étude Brindley a été analysée dans la perspective de l'Assurance Maladie, et une partie des coûts utilisés dans notre modèle sera issue de l'étude Brindley.

Pour cette raison, la perspective choisie pour l'étude est celle de l'Assurance Maladie.

Il est à noter que l'Assurance Maladie applique un taux de remboursement de 60% pour les dispositifs médicaux.

Actuellement, le dispositif Brindley n'est pas remboursé par l'Assurance Maladie. Lors de la pose de l'appareil, ou lors d'une panne de celui-ci, les coûts de matériel sont à la charge du patient ou sont pris en charge par les établissements hospitaliers. Notre étude a notamment pour objectif l'aide à la décision du remboursement du dispositif Brindley. C'est pourquoi la modélisation prendra en compte un remboursement à 60% par l'Assurance Maladie.

2.2.3. Choix de la population d'analyse

La population d'analyse est définie comme « l'ensemble des individus dont la santé est affectée par les interventions étudiées de manière directe ou de manière induite » [16].

La population d'analyse sera la population incluse dans l'étude Brindley.

Elle est définie de la manière suivante :

- Les patients sont porteurs d'une lésion médullaire thoraco-lombaire complète (paraplégie ou tétraplégie) suite à un traumatisme externe ;
- Les patients sont en phase de paralysie spastique : lors d'un traumatisme de la moelle épinière, les troubles mictionnels, s'ils doivent se développer, apparaissent lors de l'installation de la paralysie spastique, après la paralysie flasque, qui peut durer jusqu'à 12 mois. Ainsi, la prise en charge des patients lors de la première année après le traumatisme diffère beaucoup de la prise en charge qui suivra. L'étude ne s'intéresse qu'à la prise en charge des troubles mictionnels des patients au stade de la paralysie spastique, soit un an après le traumatisme ;
- Les patients sont porteurs d'une vessie neurogène avec incontinence urinaire ;
- Âge > 18 ans ;
- Les patients sont français.

2.2.4. Choix des interventions à comparer

Deux interventions sont à comparer :

- Un traitement médical « de référence » ;
- L'implantation du neurostimulateur Brindley.

Une recherche approfondie de la littérature sur les traitements existants a été entreprise et a servi de base à la définition du traitement médical « de référence ». Cette définition a été affinée en consultation avec le Pr Jean-Rodolphe Vignes, lors d'une réunion en janvier 2013, et lors d'échanges téléphoniques et de mails réguliers dans les mois qui ont suivi.

Une revue en profondeur de la prise en charge médicale dont bénéficient les patients concernés par l'étude au sein du CHU de Bordeaux a été faite. Plus spécifiquement, les différents traitements dont ceux-ci bénéficient parmi les différents traitements existants, après le traumatisme et une fois en phase spastique.

Il a été décidé que le traitement de référence serait le traitement administré actuellement aux patients dans le contexte français et non une combinaison de tous les traitements médicaux étant à disposition et qui ont été décrits dans l'introduction, afin de construire un modèle le plus adapté possible aux objectifs fixés et au contexte français.

Ainsi, parmi les nombreuses options thérapeutiques disponibles, font partie du traitement médical de référence :

- Le sondage intermittent ;

- La prise de médicaments anticholinergiques.

Ne font pas partie du traitement médical de référence :

- La vidange réflexe : elle n'est quasiment plus utilisée, résultant en de trop nombreux effets indésirables ;
- Le sondage à demeure : il n'est actuellement plus administré, comme expliqué avant, car associé à de nombreuses complications ;
- L'injection de toxine botulique : elle est utilisée en France, mais sur une quantité de patients limitée et pour l'instant non remboursée par l'Assurance Maladie [19].

Le traitement « Brindley » consiste en la procédure d'implantation d'un neurostimulateur Brindley avec rhizotomie postérieure, telle que décrite auparavant. Il a pour objectif le rétablissement d'une miction normale (sans résidus post-mictionnels) ou quasi-normale (faibles résidus post-mictionnels) sur commande.

2.2.5. Choix de l'horizon temporel

L'horizon temporel a été choisi de telle sorte qu'il soit suffisamment long pour intégrer l'ensemble des différentiels de coût et d'efficacité attendus, mais qu'il reste pertinent dans un contexte d'évolution rapide des traitements urologiques et des techniques de régénération de la moelle épinière. On peut estimer que sur 10 ans il n'y aura pas d'évaluation radicale de ces traitements, cependant cette affirmation est plus incertaine dans une projection à 15 ou 20 ans [1].

Une projection à 10 ans a donc été choisie pour l'analyse principale du modèle. Au-delà, le développement de nouvelles méthodes de prise en charge rendrait obsolète la comparaison de la technique de Brindley au traitement médical de référence.

2.2.6. Choix du taux d'actualisation

L'horizon temporel étant supérieur à 12 mois, une actualisation des coûts et des résultats attendus est nécessaire.

Le rapport Emile Quinet, dont la parution est prévue en 2014, recommande que le taux d'actualisation soit revu à la baisse, à 2,5%.

Un taux d'actualisation de 2,5% des coûts et des résultats a été choisi. Une analyse de scénario avec des taux d'actualisation à 1 et 6% sera effectuée.

2.3. Justification du choix du type de modèle de décision

L'objectif de la conceptualisation du modèle est de convertir un problème défini en un modèle structuré qui reflète les connaissances médicales actuelles sur la maladie dans tous ses détails et sa complexité [17].

La conceptualisation du modèle s'est effectuée en collaboration avec le Pr Jean-Rodolphe Vignes et le Pr Brigitte Perrouin-Verbe et a été précédée d'une première lecture de la littérature. Une fois le traitement de référence et la nature du traitement Brindley établis, le parcours des patients au long terme a été défini : existence de complications et physiopathologie, recours aux traitements chirurgicaux et physiopathologie, chronologie des différents événements.

Le choix du modèle doit être réfléchi : les différents modèles médico-économiques présentent chacun des avantages et des inconvénients, ainsi que des hypothèses intrinsèques différentes et spécifiques. La première question à se poser lors du choix du modèle est de savoir s'il existe une dépendance entre les patients peuplant le modèle, ce qui peut être le cas lors de l'analyse d'une infection ou d'une maladie dont l'accès continu à un traitement ne peut tout le temps être garanti. Dans le cas présent, la modélisation porte sur une maladie chronique, pour laquelle un traitement est accessible. Il n'y a pas d'interaction entre les patients pris en compte dans le modèle. Dans ce cas, les deux modèles les plus communément utilisés sont l'arbre décisionnel et le modèle de Markov. D'autres modèles sont possibles, mais utilisés de manière occasionnelle [20].

Les arbres décisionnels sont très utiles pour refléter les différents parcours de soin des patients, et les différentes options disponibles, mais ils sont limités lorsqu'il s'agit de modéliser des événements qui se répètent dans le temps ou à long terme. De plus, ils font l'hypothèse implicite que tous les événements se déroulent au même moment ; ils ne permettent pas une analyse des paramètres en fonction du temps.

En revanche, un modèle de Markov permet une incorporation du temps et facilite la modélisation d'événements répétés [21]. Dans le contexte de l'étude, la notion de temps est centrale : on souhaite construire un modèle analysant l'amortissement à long terme d'une technique neurochirurgicale. Il est crucial de pouvoir faire une modélisation dans le temps. Pour cette raison, il a été choisi de construire un modèle de Markov.

Celui-ci analyse l'évolution d'une cohorte de patients atteints d'une même affection :

- Les patients transitent dans un ensemble d'états de santé, reflétant l'évolution de la maladie. La mort est la progression naturelle de la maladie et fait donc toujours partie des états de santé ;

- Les états de santé doivent être exhaustifs et mutuellement exclusifs ;
- A n'importe quel moment, les individus sont dans un des états de santé définis ;
- Les individus transitent d'un état de santé à l'autre en accordance à une probabilité de transition, calculée à la fin d'un « cycle ».

À chaque état de santé est attribué :

- Un coût : le passage d'un état à l'autre entraîne la production de coûts supplémentaires ;
- Une efficacité : définie ici comme des QALYs.

La durée d'un cycle (durée avant transition d'un état à l'autre) est définie en fonction de l'objectif.

La robustesse du modèle est testée par une étude de sensibilité, réalisée en faisant varier les différents paramètres (probabilités de transition et coûts des différents états).

Il existe des hypothèses inhérentes à un modèle de Markov :

- Les modèles de Markov n'ont pas de « mémoire » : la probabilité de progresser d'un stade à un autre ne dépend pas de l'état de santé dans lequel l'individu se trouvait avant ;
- Les différents stades sont des états de santé irréversibles : une fois qu'un patient a effectué une transition d'un état A vers un état B il ne peut pas revenir à l'état A, il ne pourra que rester dans cet état B ou effectuer une transition vers un nouvel état C ;
- Il n'existe pas d'interactions entre les individus ;
- Hypothèse d'une absence de variabilité entre les patients : tous présentent la même histoire et les mêmes caractéristiques sociodémographiques.

Un exemple-type de modèle de Markov peut être trouvé Figure 1 : le modèle comporte deux états de santé, A et B, ainsi que le décès. Au cours d'un cycle, un patient peut rester dans le même état de santé ou transitionner à un autre état, selon les probabilités de transition indiquées. On constatera qu'un patient ne peut pas transitionner d'un état B à un état A car les différents stades sont irréversibles.

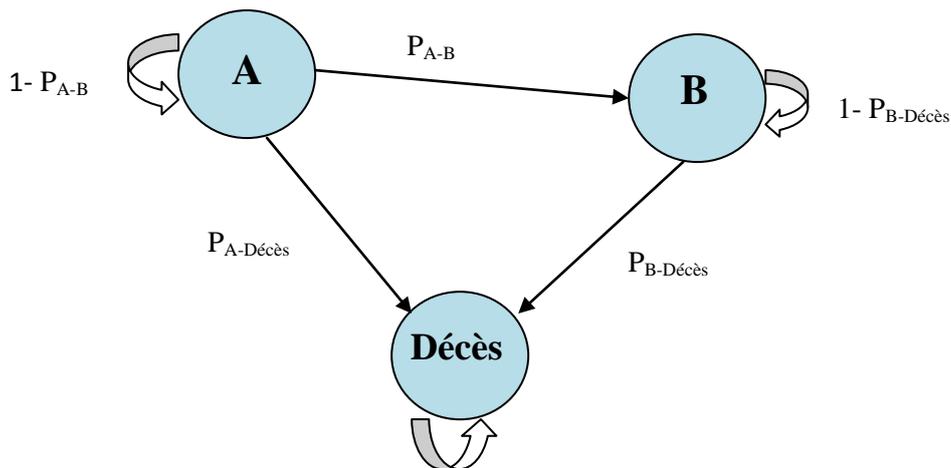


Figure 1. Exemple-type de modèle de Markov.

Ont été définis, pour les besoins de la construction du modèle :

- Les différents états de santé;
- La longueur d'un cycle ;
- La distribution de départ de la cohorte ;
- Une règle de terminaison de l'analyse.

2.4. Définition des paramètres du modèle

Les paramètres nécessaires pour construire le modèle étaient :

- Les probabilités de transition d'un état de santé à un autre : celles-ci ont été calculées à partir des données de la littérature. Une probabilité de transition peut être calculée à partir d'un taux d'incidence annuel (TI). Les données à recueillir à partir des articles étaient :
 - Durée moyenne de suivi en année (S) ;
 - Population d'étude (N) ;
 - Nombre d'événements (n) ;
 - Nombre de personnes-années (PA) : $PA = S \times N$;
 - Taux d'incidence annuel (TI) : $TI = n/PA$;

- Variance du taux d'incidence annuel : obtenue par la formule : $\sigma = n/PA^2$.
- La probabilité de transition annuelle (PT) était ensuite obtenue par la formule : $PT=1-e^{-TI}$;
- Coûts associés aux différents états de santé : ceux-ci ont été obtenus à partir de simulations de séjours hospitaliers (nomenclature PMSI version 2013) et de l'étude Brindley ;
- Résultats sous forme de QALYs (Quality Adjusted Life-Years). Ceux-ci ont été extraits à partir des données de la littérature. Des scores d'utilité (EQ-5D et SF-6D) peuvent être calculés à partir de scores de questionnaires de qualité de vie générale, notamment le SF-36, grâce à l'algorithme proposé par Ara [22]. L'algorithme consiste à associer un intercept et des poids spécifiques à chaque sous-score du SF-36 pour estimer le score d'utilité qui serait obtenu par l'utilisation de l'échelle EQ-5D ;
- Efficacité des traitements sur les troubles urinaires (capacité ou non des patients à effectuer une miction complète et volontaire): celle mesurée dans l'étude Brindley a été utilisée ;
- Nombre de patients dans la cohorte ;
- Âge de départ des patients de la cohorte : l'âge moyen des patients de l'étude Brindley a été utilisé ;
- Taux de mortalité annuel de la cohorte : celui-ci a été déterminé à partir des données de la littérature.

2.5. Valorisation des paramètres

On fait l'hypothèse que les paramètres sont indépendants entre eux ; par conséquent, ils ne sont pas corrélés (quand un paramètre prend une certaine valeur, d'autres paramètres n'ont pas plus de probabilité de prendre une valeur particulière qu'une autre).

2.5.1. Valorisation des probabilités de transition et de l'utilité

2.5.1.1. Méthodes de recherche bibliographique

2.5.1.1.1. Stratégie de recherche

La recherche bibliographique a été entreprise en février et mars 2013.

L'objectif de la recherche était l'extraction de données médicales uniquement, pouvant servir au

calcul :

- Des probabilités de transition du modèle ;
- Des données d'efficacité du modèle : QALYs ;
- Des taux de mortalité annuels.

Les bases de données interrogées étaient Medline et Scopus : Medline est la base de données principale de revues académiques en médecine et par conséquent l'outil principal pour la recherche. Une recherche complémentaire dans une seconde base de données médicales était souhaitée. Scopus est également une base de données de référence, qui contient la base de données Medline mais également d'autres bases de données en médecine. L'objet de la recherche étant uniquement des données médicales et non des données économiques, Scopus était une base de données complémentaire adaptée à la demande et aucune autre base de données n'a été interrogée.

2.5.1.1.2. Stratégie de recherche Medline

Les mots clés utilisés étaient "spinal cord injuries"[MeSH Terms] et "urinary bladder, neurogenic"[MeSH Terms].

Les autres paramètres de sélection utilisés étaient :

- Date de publication entre le 1^{er} janvier 1980 et le 31 mars 2013 : les premières poses du stimulateur Brindley ayant eu lieu en 1978 [12], il a été estimé que les premières publications concernant l'efficacité du stimulateur seraient probablement publiées dès 1980. Les publications ont donc été recherchées dès le 1^{er} janvier 1980. Concernant la date d'arrêt, le dernier jour de recherche bibliographique était le 31 mars 2013 ;
- Langue anglaise, française ou espagnole ;
- Étude sur des humains ("humans"[MeSH Terms]) ;
- Ont été exclues les publications de type « case report » et « editorial ».

L'algorithme de recherche était:

```
((("spinal cord injuries"[MeSH Terms] AND "urinary bladder, neurogenic"[MeSH Terms]) AND ("1980/01/01"[PDAT] : "2013/03/31"[PDAT])) AND ("english"[Language] OR "french"[Language] OR "spanish"[Language])) NOT ("case reports"[Publication Type] OR "editorial"[Publication Type]) AND "humans"[MeSH Terms] NOT case report [Title].
```

Les articles ont été importés sur le logiciel Endnote X5 afin de procéder à leur sélection.

2.5.1.1.2.1. Stratégie de recherche Scopus

Les mots clés utilisés étaient « spinal cord injuries » et « neurogenic bladder ».

Les autres paramètres de sélection utilisés étaient :

- Langue anglaise, française ou espagnole ;
- Domaine de recherche : limité à la médecine, les neurosciences, les professions médicales, la pharmacologie, toxicologie et la pharmaceutique, les soins infirmiers ;
- Type de document : article et revue.

Ont été exclues les publications ultérieures à 1980.

L'algorithme de recherche était:

```
TITLE-ABS-KEY(spinal cord injury) AND TITLE-ABS-KEY(neurogenic bladder) AND  
(EXCLUDE(PUBYEAR, 1979) OR EXCLUDE(PUBYEAR, 1978) OR EXCLUDE(PUBYEAR,  
1977) OR EXCLUDE(PUBYEAR, 1976) OR EXCLUDE(PUBYEAR, 1975) OR  
EXCLUDE(PUBYEAR, 1974)) AND (LIMIT-TO(SUBJAREA, "MEDI") OR LIMIT-  
TO(SUBJAREA, "NEUR") OR LIMIT-TO(SUBJAREA, "HEAL") OR LIMIT-TO(SUBJAREA,  
"PHAR") OR LIMIT-TO(SUBJAREA, "NURS")) AND (LIMIT-TO(DOCTYPE, "ar") OR LIMIT-  
TO(DOCTYPE, "re")) AND (LIMIT-TO(LANGUAGE, "English") OR LIMIT-TO(LANGUAGE,  
"French") OR LIMIT-TO(LANGUAGE, "Spanish")).
```

Les articles ont été importés dans le logiciel Endnote X5 afin de procéder à leur sélection.

Les deux algorithmes de recherche ainsi que le choix des bases de données ont été validés par Evelyne Mouillet, responsable du Centre de Documentation de l'ISPED de l'Université Bordeaux Segalen.

2.5.1.2. Critères de non inclusion à la lecture du titre

L'intégralité de la recherche a été faite par deux évaluateurs en insu : le Dr Antoine Bénard, Praticien Hospitalier (PH) méthodologiste à l'USMR du CHU de Bordeaux et Coordonnateur de la présente étude, et Camille Morlière, Interne de Santé Publique.

Afin d'affiner la recherche et d'exclure les articles n'étudiant pas la population cible ou les traitements pris en compte dans l'étude, une recherche de mots-clés a été entreprise sur les titres uniquement dans un premier temps.

Les articles importés de Scopus ont d'abord subi une série de sélection sur titre supplémentaire, justifiée par un nombre de filtres disponibles sur Scopus inférieur à Medline. Les articles dont le titre contenait un des mots-clés suivants n'ont pas été inclus :

- Une population d'étude non humaine :

- « Animal » ;
- « Rodent » ;
- « Model » ;
- « Cats » ;
- « Dogs » ;
- « Rats » ;

- Autres critères :

- « Case report » ;
- « Neurokinin » ;
- « Pregnant » ;
- « Bowel ».

Une fusion des bases de données Medline et Scopus a ensuite été effectuée.

Puis, pour l'ensemble des articles importés depuis Medline et Scopus, les articles dont le titre contenait un des mots-clés suivants n'ont pas été inclus :

- Concernant la population d'étude :

- Une population avec atteinte du filum terminal ou de la queue de cheval (« cauda equina » OU « conus medullaris ») ;
- Une population pédiatrique : « child » ;
- Une population atteinte d'un syndrome médullaire central : « central cord syndrome » ;
- Une population atteinte de spina bifida : « spina bifida » ;
- Une population avec lésion médullaire incomplète : « Incomplete » ;
- Une population avec lésion sacrale : « Sacral » ;
- Une population en phase aiguë du traumatisme : « acute » ;

- Concernant le traitement étudié :

- Un traitement par réinnervation de la vessie : « reinnervation » ;
- Un traitement par stent urétral : « stent » ;
- Un traitement par sphincter artificiel urétral : « Artificial urinary sphincter » ;
- Un traitement par rhizotomie seule sans pose de stimulateur : « Rhizotomy » ;
- Un traitement par sonde à demeure : « Indwelling » ;
- Un traitement par cathéter sus pubien : « Suprapubic catheter » ;
- Un traitement par cystostomie sus pubienne : « Suprapubic cystostomy » ;

- Autre critère : réponse à un autre article ou commentaire.

2.5.1.3. Critères de non inclusion la lecture du résumé

Dans un second temps, les résumés des articles sélectionnés ont été lus. Seuls les articles importés de Medline ont été lus par Antoine Bénard et Camille Morlière à cette étape, les résumés importés de Scopus ont été lu par Camille Morlière uniquement.

Les critères de non inclusion étaient :

- Inclusion des patients moins de un an après l'accident / patients en phase aiguë : lors d'un traumatisme de la moelle épinière, le patient mettra environ une année après son accident à développer une vessie neurogène. Les troubles mictionnels existants pendant la phase de paralysie flasque ne sont pas pris pas en compte dans l'étude ;
- Revues de la littérature publiées avant 1985 : étant donné un critère d'inclusion des articles dès 1980, il a été estimé qu'une période de 5 ans minimum était nécessaire avant de publier des revues de la littérature pertinentes ;
- Aucun des paramètres recherchés mentionnés dans le résumé ;
- Résumés de congrès ou lettre ;
- Études urodynamiques évaluant la dyssynergie vésico-sphinctérienne (pression vésicale, pression abdominale, électromyographie sphinctérienne, cystométrie), études centrées sur une évaluation urodynamique des patients (résultats de bilan urodynamiques), études centrées sur le traitement des infections urinaires, études transversales ;
- Étude de traitements non pris en compte dans notre modèle : injection intrathécale ou injection intravésicale de toxine botulique ;
- Patients atteints d'une aréflexie du détrusor ;
- Atteintes médullaires non traumatiques ou cervicales ;
- Case reports ;
- Population pédiatrique ;
- Population animale ;
- Étude sur cadavres ou anatomopathologique ;
- Étude de l'intestin neurogène ;
- Étude physiopathologique, histologique, histochimique ou diagnostique.

2.5.1.4. Inclusion à la lecture de l'article

Les articles étaient lus une première fois dans leur intégralité. Suite à cette lecture il était déterminé par les deux lecteurs s'ils contenaient des données exploitables pour le modèle ou non. Les articles ne

contenant pas de données exploitables étaient exclus.

2.5.1.5. Recherches complémentaires

Les références de chaque article sélectionné ont été analysées afin d'identifier des articles pertinents pour notre modèle et qui n'auraient pas été identifiés dans nos recherches Medline et Scopus.

De plus, des recherches complémentaires d'articles ont été effectuées sur Medline afin de compléter certaines informations manquantes pour le modèle. Elles ont été effectuées entre avril et octobre 2013.

Elles portaient sur la:

- Qualité de vie des patients traumatisés de la moelle : la recherche utilisée était (EQ-5D OR SF-36 OR SF-6D) AND spinal cord injury ;
- Mortalité et espérance de vie des patients traumatisés de la moelle : la recherche utilisée était (("spinal cord injuries" AND "life expectancy" AND ("1980/01/01"[PDAT] : "2013/03/31"[PDAT])) AND ("english"[Language] OR "french"[Language] OR "spanish"[Language])) NOT ("case reports"[Publication Type] OR "editorial"[Publication Type]) AND "humans"[MeSH Terms] NOT case report[Title] ;
- Fréquence des sphinctérotomies chez les patients Brindley. Les mots-clés étaient : Sphincterotomy AND Sacral stimulation.

2.5.1.6. Gestion des références bibliographiques et des articles

Les articles non disponibles dans le cadre de l'abonnement bibliographique du centre INSERM U897 ont été demandés aux auteurs ou commandés en prêt-inter via le centre de documentation de l'ISPED.

2.5.1.7. Calcul des paramètres

2.5.1.7.1. Méthode de méta-analyse utilisée pour les probabilités de transition et les utilités

Les articles sélectionnés étaient relus une deuxième fois et une extraction brute des données était réalisée. Les données extraites étaient saisies sur une feuille de saisie Microsoft Excel© par Antoine Bénard et Camille Morlière, indépendamment l'un de l'autre, puis les deux extractions étaient confrontées. En cas de désaccord l'article était relu une troisième fois par les deux évaluateurs puis les données finales étaient extraites d'un accord commun.

Les paramètres destinés à être utilisés dans le modèle ont ensuite été construits à partir des données brutes, pour chaque article sélectionné, selon les formules décrites auparavant (cf. §2.4).

Plusieurs estimations d'un même paramètre ont parfois été effectuées sur différents échantillons. Afin

de pouvoir obtenir une seule estimation combinée, une méthode de méta-analyse a été utilisée : la méthode de la pondération par l'inverse de la variance [23]. Cette méthode a été choisie car il s'agissait d'une méthode simple et adaptée à un petit nombre d'estimations différentes, ce qui correspondait à notre modèle.

Les données nécessaires pour pouvoir faire l'estimation combinée étaient :

- La probabilité de transition ou utilité T calculée à partir de l'article ;
- La variance σ du taux d'incidence ou de l'utilité. Les variances des utilités étaient directement renseignées dans les articles.

Le poids (P) de chaque article était calculé en fonction de la variance : $P = 1/\sigma$. Plus la variance était petite, plus l'article avait de poids dans l'estimation combinée.

L'estimation groupée T' était obtenue par la formule : $T' = \sum(P * T)/\sum P$.

La variance de l'estimation groupée ($\text{var}(T')$) était obtenue par la formule : $\text{var}(T') = 1/\sum P$.

La même méthode a été utilisée pour l'estimation combinée d'un score d'utilité. Le questionnaire SF-36 donne 8 sous-scores. Au lieu de faire une combinaison de plusieurs articles, on a fait 8 combinaisons de plusieurs articles, donnant 8 variances, 8 poids et 8 sous-scores combinés intermédiaires. On a ensuite appliqué l'algorithme d'Ara pour obtenir un score d'utilité.

2.5.1.7.2. Taux de mortalité

Les taux de mortalité annuels ont été extraits d'un article de DeVivo intitulé *Epidemiology of traumatic spinal cord injury: trends and future implications*, paru en 2012 dans le journal *Spinal Cord* [3]. L'article fournit, par tranche d'âge et par sévérité du traumatisme, le pourcentage de patients décédés chaque année. Les données ont été extrapolées à partir d'une revue de la littérature étendue identifiant toutes les études relevant de l'épidémiologie descriptive des traumatismes de la moelle. Les auteurs ont retenu comme base les taux de mortalité d'hommes blancs traumatisés suite à un accident avec un véhicule motorisé, entre 2005 et 2009, et qui ont survécu au moins deux ans après le traumatisme. Cet article a été retenu car il fournissait des données récentes, issues d'une revue de la littérature rigoureuse, en fonction de l'âge. De plus, la population remplissait les critères d'inclusion pour l'étude : des patients ayant survécu deux ans après le traumatisme (donc en paralysie spastique), classées par localisation du traumatisme : la localisation qui a été retenue pour l'étude est un traumatisme situé entre T1 et S5. La population de l'étude Brindley était une population avec un traumatisme supra-sacré.

2.5.2. Valorisation des coûts

Les coûts ont été extraits à partir de :

- L'étude Brindley : l'étude a recueilli avec exactitude pour la première année de traitement les coûts d'hospitalisation, de matériel de cathétérisation, de consultations médicales, d'actes de biologie ou radiologie, de soins infirmiers, de transport médicalisé, de traitement médicamenteux, et chez les patients du groupe Brindley, les coûts liés à l'hospitalisation pour la pose du neurostimulateur. Ces données ont été utilisées pour déterminer les coûts associés aux états de santé irréversibles ;
- La simulation de séjours hospitaliers : des actes CCAM ont été utilisés pour retrouver des GHS associés aux hospitalisations pour des complications réversibles. Il était souhaité au départ d'interroger la base nationale, ou à défaut la base régionale Aquitaine PMSI afin d'avoir des données plus représentatives de la population analysée. Cependant, pour des raisons budgétaires et liées aux contraintes de temps, ces demandes n'ont pu être menées à bien. Les résultats de la simulation de séjours hospitaliers ont été obtenus en février 2014.

L'objectif de la demande était de retrouver dans la nomenclature des GHS version 2013 des séjours hospitaliers ou des actes ambulatoires correspondant à certaines caractéristiques.

On a commencé par sélectionner la population d'intérêt au moyen des codes CIM-10 suivants :

- G821 : paraplégie spastique, ou
- G822 : paraplégie, sans précision, ou
- G824 : Tétraplégie spastique, ou
- G825 : tétraplégie, sans précision ;
- Les séjours étaient exclus si les patients présentaient les diagnostics suivants dans leurs antécédents :
 - F023 : démence de la maladie de Parkinson ;
 - G35 : sclérose en plaque ;
 - Q05 : spina bifida ;
 - G373 : myélite transverse aiguë ;
 - C72 : tumeur maligne de la moelle épinière, des nerfs crâniens et d'autres parties du système nerveux central ;
 - D334 : tumeur bénigne de la moelle épinière ;

- D46 : syndromes myélodysplasiques ;
- G95 : autres affections de la moelle épinière ;

Ces diagnostics correspondaient à toutes les pathologies pouvant avoir pour conséquence une para- ou tétraplégie mais n'étant pas due un traumatisme externe.

Une fois la population d'intérêt identifiée, on a simulé les coûts en retrouvant les GHS de séjours hospitaliers ou d'actes effectués en ambulatoire justifiés par le traitement de complications liées aux troubles mictionnels. Ces complications étaient identifiées au moyen de codes CCAM : il s'agissait de complications dont le traitement nécessitait la réalisation d'actes techniques spécifiques et coûteux. La liste finale est disponible ci-dessous.

- Patients ayant eu une chirurgie urologique :

- Gestes sur l'urètre : sphinctérotomies, prothèses d'incontinence

JEPE001 : Incision du sphincter strié de l'urètre, par endoscopie ;

JDPE002 : Incision cervicale ou cervicoprostatique, par endoscopie ;

JELE002 : Pose d'une endoprothèse de l'urètre, par endoscopie ;

JELE003 : Pose d'une endoprothèse de l'urètre cervicoprostatique, par endoscopie ;

- Agrandissement vésical

JDMA001 : Entérocystoplastie d'agrandissement par anse détubulée, par laparotomie ;

JDFA004 : Cystectomie supratrigonale avec entérocystoplastie détubulée d'agrandissement, par laparotomie ;

- Montage de dérivations continentes : Mitrofanoff, Monti

JDCA001 : Cystostomie cutanée continente sans fermeture du col de la vessie, par laparotomie ;

- Dérivations non continentes : Bricker

JDFA008 : Cystectomie totale avec urétérostomie cutanée transintestinale par anse non détubulée, par laparotomie ;

- Séjours associés à divers actes thérapeutiques :

- Ablation de calcul de vessie

JDGE001 : Ablation de calcul ou de corps étranger de la vessie, par endoscopie ;

- Ablation de calcul rénal

JANM001 - Lithotritie extracorporelle du rein, avec guidage radiologique ;

JANM002 - Lithotritie extracorporelle du rein, avec guidage échographique ;

JCNM001 - Lithotritie extracorporelle de l'uretère, avec guidage échographique ;

JCNM002 - Lithotritie extracorporelle de l'uretère, avec guidage radiologique ;

JAG- Ablation de calcul de rein ;

- Changement de récepteur ou câble

AELA001 : Implantation d'électrode de stimulation de la moelle épinière à visée thérapeutique, par abord direct ;

- Changement complet de stimulateur

AELA002 : Implantation souscutanée d'un générateur de stimulation de la moelle épinière ;

La liste des complications a été définie en collaboration avec le Pr Jean-Rodolphe Vignes et le Dr Laurence Donon.

2.6. Analyse du modèle

Le modèle de Markov a été construit et analysé sur Microsoft Excel©. Les calculs ont été faits séparément sur des onglets pour le traitement de référence, le traitement Brindley en échec et le traitement Brindley en succès.

Une analyse déterministe permet de calculer, pour les deux traitements (traitement de référence (1) et traitement Brindley (2)), un coût total ($C1$ et $C2$ respectivement) et une efficacité ($E1$ et $E2$ respectivement), définie en nombre de QALYs.

Le résultat de cette première approche déterministe est un ratio coût-utilité (RCU), obtenu par la formule $RCU = (C2 - C1)/(E2 - E1)$.

2.6.1. Analyse probabiliste

De manière à prendre en compte l'incertitude sur les paramètres du modèle, nous avons procédé à une analyse probabiliste du modèle.

Des distributions gamma ont été choisies pour les coûts et les utilités. En plus du paramètre principal, l'erreur-type était nécessaire à la définition de la distribution. Pour les coûts, seuls des coûts issus de l'étude Brindley ont été inclus dans l'analyse, les coûts issus de la simulation de séjours hospitaliers

ayant été fournis sans incertitude sur leur valeur. L'erreur-type a été obtenue à partir de l'écart-type, qui était disponible dans l'étude Brindley originale. Le calcul consistait à diviser l'écart-type par la racine du nombre de sujets (dans l'étude Brindley : 25). Pour les utilités, l'article d'Ara a été utilisé : en effet, de la même manière que l'article fournit un algorithme avec des poids permettant de calculer un score d'utilité, il fournit également un algorithme avec des poids spécifiques permettant cette fois-ci de calculer l'erreur-type. Le principe reste donc identique, seuls les poids associés à chaque sous-score changent.

Des distributions beta ont été choisies pour les probabilités de transition et l'efficacité du traitement Brindley. Les paramètres à calculer en plus du paramètre principal étaient alpha et beta. Pour les probabilités de transition : dans le cas où une méthode de méta-analyse est utilisée pour calculer les paramètres, la méthode des moments permet de calculer alpha α et beta β . Ils sont définis comme suit :

$$\begin{aligned} - \alpha &= \bar{\mu} * \left(\frac{\bar{\mu}(1-\bar{\mu})}{s^2} - 1 \right); \\ - \beta &= \left(\frac{\bar{\mu}(1-\bar{\mu})}{s^2} - 1 \right) - \alpha. \end{aligned}$$

$\bar{\mu}$ est l'estimation combinée d'une probabilité de transition, s^2 est sa variance.

Pour calculer α et β pour l'efficacité du traitement Brindley : la méthode des moments n'était pas pertinente car l'efficacité a été extraite de l'étude Brindley. Le nombre α correspond au nombre de succès dans l'échantillon et β au nombre d'échecs. Dans l'étude Brindley l'échantillon était de 25 patients, on a donc multiplié ce chiffre par le pourcentage d'efficacité pour obtenir α et par (1-efficacité) pour obtenir β .

Un total de 1000 ratios coût-utilité a été calculé dans l'analyse. Les résultats ont été projetés sur un plan coût-utilité et sur une courbe d'acceptabilité du ratio coût-utilité du dispositif Brindley.

Le ratio coût-utilité seuil λ a été choisie comme équivalente au Produit Intérieur Brut Français (PIB) par an par habitant, soit environ 30 000 €.

La valeur attendue de l'information parfaite (EVPI) a été calculée.

$$EVPI_{\text{indiv}} = E_{\theta} \max_j NB(j, \theta) - \max_j E_{\theta} NB(j, \theta)$$

j = Stratégies comparées ;

θ = Ensemble des valeurs de chaque paramètre / échantillonnage.

La méthode de calcul pas à pas a été la suivante :

- Calcul, pour chacune des 1000 simulations de l'analyse probabiliste, du bénéfice net (BN),

pour les deux bras de traitement. Il est défini par : $BN(\lambda) = (\lambda(E_2 - E_1) - (C_2 - C_1)) / 1000$;

- Sélection du BN maximum parmi les deux BN obtenus pour les deux bras de traitement, pour les 1000 simulations. Le BN maximum représente le bénéfice maximum obtenu si l'information était parfaite (c'est-à-dire si l'on choisit la meilleure stratégie à chaque simulation) ;
- L'EVPI est obtenu en faisant la différence entre la moyenne des BN maximum et la moyenne des BN du bras Brindley. Le chiffre obtenu correspond à la somme d'argent à dépenser pour obtenir une information parfaite (différence entre le bénéfice net d'une information parfaite et le bénéfice net actuel) ;
- L'EVPI au niveau de la population cible a été calculé en multipliant l'EVPI_{indiv} par la population cible sur la durée de recrutement de la population cible, soit 500 patients traités au rythme de 50 par an. Il a ensuite été actualisé à 2,5% par an.

2.6.2. Analyses de scenarii

Plusieurs analyses de scénario ont été faites :

- Avec des taux d'actualisation de 1%, 2,5% et 6% ;
- En prenant en compte une efficacité du dispositif Brindley de 60%, telle que rapportée dans l'étude clinique Brindley, ou 80% telle que décrite dans l'article de Kutzenberger en 2005 [24].

Pour chaque scénario les résultats suivants ont été produits : une valeur centrale du RCU, la distribution probabiliste du RCU représentée sur un plan coût-utilité, une courbe d'acceptabilité du ratio coût-utilité, une valeur attendue de l'information parfaite (EVPI).

2.6.2.1. Analyse de scénario principale

L'analyse principale a utilisé un taux d'actualisation de 2,5% et une efficacité du dispositif Brindley de 60%.

2.6.2.2. Analyses de scenarii secondaires

- Taux d'actualisation de 1% et efficacité du dispositif Brindley de 60% ;
- Taux d'actualisation de 6% et efficacité du dispositif Brindley de 60% ;
- Taux d'actualisation de 1% et efficacité du dispositif Brindley de 80% ;
- Taux d'actualisation de 2,5% et efficacité du dispositif Brindley de 80% ;

- Taux d'actualisation de 6% et efficacité du dispositif Brindley de 80%.

2.7. Validation du modèle

Le comité de validation du modèle de décision, composé d'experts, a été réuni le 07 février 2014.

Le groupe était composé de :

- Pr Louis-Rachid Salmi (Centre INSERM U897-Épidémiologie-Biostatistiques de l'Université de Bordeaux, Service d'Information Médicale du Pôle de Santé Publique du CHU de Bordeaux) ;
- Pr Jean-Rodolphe Vignes (Service de neurochirurgie du CHU de Bordeaux) ;
- Pr Pierre-Alain Joseph (Service de Médecine physique et de réadaptation du CHU de Bordeaux, Unité EA 4136 Handicap et système nerveux de l'Université de Bordeaux) ;
- Dr Laurence Donon (Service d'urologie, andrologie et transplantation rénale du CHU de Bordeaux) ;
- Elise Verpillot (Unité GREGSAP de l'ISPED (Groupe de Recherche Economie et Gestion en Santé Publique), Université de Bordeaux).

La méthode de construction du modèle et une partie des résultats (stades de santé du modèle) ont été expliqués et débattus en profondeur.

Les questions qui ont été posées au comité portaient sur :

- Choix du traitement de référence : pertinence dans le contexte du CHU de Bordeaux et dans le contexte français en général ;
- Place de l'injection de toxine botulique dans le traitement de référence ;
- Pertinence et exhaustivité des états de santé réversibles et irréversibles ;
- Avis sur les différentes hypothèses faites dans le cadre du modèle.

3. Résultats

3.1. Construction du modèle de décision

Ont été définis, pour les besoins de la construction du modèle :

- Les différents états de santé;
- La longueur d'un cycle ;
- La distribution de départ de la cohorte ;
- Une règle de terminaison de l'analyse.

3.1.1. Construction des états de santé

Les états de santé du modèle ont été définis en consultation avec le Pr Jean-Rodolphe Vignes, lors d'une réunion en janvier 2013, et lors d'échanges téléphoniques et de mails réguliers dans les mois qui ont suivi. Toutes les évolutions des troubles mictionnels ainsi que les complications qui y sont associées ont été vues en détail afin de déterminer les états de santé à prendre en compte dans notre modèle.

Le parcours de prise en charge habituel (hors technique Brindley) des patients a été reconstitué ainsi: une fois la phase spastique installée environ un an après le traumatisme, des troubles mictionnels peuvent se développer. Si de tels troubles sont identifiés, dans un premier temps, le traitement de référence est administré : anticholinergiques en association aux sondages intermittents chez les patients présentant une hyperréflexivité avec dyssynergie vésico-sphinctérienne, ou miction par vidange réflexe chez les patients gardant un réflexe de miction intact.

Si le traitement de référence ne permet pas une pression vésicale basse, des complications se développent rapidement : infections urinaires, reflux vésico-urétéral, lithiases, endommageant le système génito-urinaire. Le recours à la chirurgie urologique est généralement proposé dans une telle situation. Il s'agit du dernier recours thérapeutique existant, et il est irréversible. Il n'existe aucun autre traitement significatif après une chirurgie urologique. Les patients bénéficient de ce traitement jusqu'à leur décès.

Le modèle comporte donc trois états de santé irréversibles :

- L'état « basal » ;

- L'état « chirurgie urologique » ;
- L'état « décès ».

Les règles associées à la construction d'un modèle de Markov ont été respectées : les états retenus sont irréversibles, exhaustifs et mutuels.

Un état tunnel a été ajouté au modèle. Un état tunnel est un état comportant les caractéristiques suivantes :

- Les patients ne restent dans cet état que pour un seul cycle ;
- Une fois le cycle fini, ils font leur transition dans un seul état irréversible désigné ;
- Ces états obéissent par ailleurs aux règles habituelles des modèles de Markov lorsqu'il s'agit des probabilités de transition et de l'association à des coûts et une efficacité.

L'état tunnel rajouté est un état dans lequel les patients passeront la 1^e année lors d'une chirurgie urologique. Sa création est liée à la nécessité de la prise en compte des coûts associés à la chirurgie urologique, qui n'existent que lors de la 1^e année mais plus ensuite. On considère que l'utilité reste inchangée. Pour pouvoir prendre en compte ces coûts, on a donc créé un état tunnel dans lequel seront les patients la 1^e année, puis ils transiteront vers l'état « chirurgie urologique ». Les coûts associés à cet état tunnel seront les mêmes que l'état « chirurgie urologique », on y ajoutera juste ceux de la chirurgie en elle-même.

L'une des particularités de notre modèle était la nécessité de prendre en compte les complications réversibles associées aux troubles mictionnels. Nous avons fait le choix d'intégrer ces états de santé réversibles au sein des états de santé irréversible (en dehors du décès). Par exemple, il est possible d'intégrer l'occurrence d'une lithiase urinaire chez un patient au stade basal, si celle-ci est réversible au sein d'un seul cycle et qu'elle ne modifie pas définitivement l'état de santé du patient, c'est-à-dire qu'après le traitement de la lithiase, le patient est exactement dans le même état de santé qu'avant d'avoir la lithiase (définition d'un état réversible).

L'ensemble des complications a donc été revue avec le Pr Jean-Rodolphe Vignes afin de savoir si celles-ci pouvaient rentrer dans ce cadre et si celles-ci nécessitaient une hospitalisation ou non.

Les complications réversibles identifiées étaient :

- Les infections urinaires : bien que fréquentes, celles-ci n'imposent pas une hospitalisation dans la majorité des cas et sont traitées par traitement médicamenteux uniquement. Elles n'ont pas été intégrées au modèle ;
- Le reflux vésico-urétéral : complication majeure des troubles mictionnels, celle-ci a d'abord

été prise en compte dans le modèle puis finalement retirée. En effet, dans la majorité des cas, un traitement médical est suffisant, ce qui a été confirmé par le Pr Jean-Rodolphe Vignes. Dans le cas d'un reflux persistant, un traitement chirurgical est nécessaire, mais cette possibilité est prise en compte dans l'état de santé « chirurgie urologique ». Il ne nous a donc pas semblé nécessaire d'inclure cette complication dans le modèle. Cependant, on peut noter que le reflux remplissait les critères nécessaires pour être inclut dans le modèle : dès son apparition, un traitement est disponible, permettant dans la quasi-totalité des cas sa disparition en peu de temps et un retour à la normale. Les patients traumatisés de la moelle ont un suivi médical régulier et l'apparition d'une complication telle qu'un reflux sera détectée et prise en charge très rapidement, prévenant la dégradation de l'état de santé du patient ;

- Le cancer de la vessie : cette complication a été considérée, mais au terme de la revue de la littérature qui a été faite, il a été confirmé que les cancers de la vessie dans la population spécifique étudiée n'apparaissent qu'à partir de 10 ans après le traumatisme [25]. L'horizon temporel de l'étude étant de 10 ans, l'inclusion des cancers dans le modèle n'était pas pertinente ;
- Les lithiases urinaires : ce paramètre remplissait les critères nécessaires. Lors du diagnostic d'une lithiase urinaire, un traitement rapide est possible permettant un retour à la stabilité pour le patient, dont l'état de santé reste le même que celui précédent le diagnostic. Le traitement de la lithiase urinaire nécessite une hospitalisation pour lithotritie extracorporelle avec guidage radiologique. Ce paramètre a donc été pris en compte dans le modèle final ;
- Les lithiases vésicales : ce paramètre remplissait les critères nécessaires. Lors du diagnostic d'une lithiase vésicale, un traitement est nécessaire, il est rapide et permet un retour à la stabilité pour le patient, dont l'état de santé reste le même que celui précédent le diagnostic. Le traitement de la lithiase vésicale nécessite une hospitalisation pour endoscopie. Ce paramètre a donc été pris en compte dans le modèle final ;
- Syringomyélie : ce paramètre a été débattu, mais ne fait pas partie des complications urinaires et n'a donc pas été retenu ;
- Insuffisance rénale : ce paramètre a été débattu, mais la prise en charge thérapeutique des patients permet aujourd'hui que cette complication finale des troubles mictionnels ne se développe plus, ou en tout cas pas dans l'horizon temporel pris en compte dans notre modèle. Il n'a donc pas été pris en compte dans le modèle final ;
- Les pannes du neurostimulateur Brindley : elles sont de trois types : les pannes du récepteur, les pannes du transmetteur, les ruptures de câble. Ces complications entraînant une impossibilité de fonctionnement du neurostimulateur, elles sont prises en charge rapidement,

permettant un retour à la normale. Elles nécessitent une hospitalisation : pour les pannes de récepteur et ruptures de câble, l'électrode de stimulation est remplacée ; pour les pannes de transmetteur, le stimulateur complet est remplacé. Ce critère remplit donc les conditions nécessaires et a été retenu dans le modèle final.

Les états réversibles retenus au final dans le modèle sont :

- Les lithiases urinaires ;
- Les lithiases vésicales ;
- Les pannes de récepteur pour les patients du groupe Brindley ;
- Les pannes de transmetteur pour les patients du groupe Brindley ;
- Les ruptures de câble pour les patients du groupe Brindley.

Le dispositif Brindley n'a pas un taux d'efficacité à 100%. Les patients « en succès » du traitement sont définis comme pouvant avoir une miction complète possible avec l'aide du stimulateur. Les patients « en échec » sont définis comme ne pouvant pas avoir une miction complète avec l'aide du stimulateur.

A partir de ces définitions, des hypothèses ont été posées :

- Les patients du groupe Brindley en succès sont assimilables à des patients traumatisés de la moelle complets n'ayant pas de troubles mictionnels : en effet chez les patients pour lesquels le neurostimulateur fonctionne de manière satisfaisante, ceux-ci sont continents et ont des mictions complètes. Ils ne présentent plus de troubles mictionnels. En conséquence, ils ne présentent pas de complications liées aux troubles mictionnels tels que les lithiases urinaires et vésicales. Pour le modèle, il a donc été décidé de ne prendre en compte les lithiases urinaires et vésicales que pour le bras de traitement de référence et dans le groupe Brindley en cas d'échec de la neurostimulation ;
- Les patients Brindley en échec sont considérés comme des patients pris en charge dans le groupe de référence. En conséquence, les mêmes probabilités de transition, coûts et utilités leur sont associées, que cela soit dans l'état de santé basal ou de chirurgie urologique. Les mêmes états de santé réversibles leur sont aussi associés ;
- Chez les patients du bras Brindley dans l'état de santé chirurgie urologique : après consultation avec le Pr Jean-Rodolphe Vignes, seule la sphinctérotomie a été considérée dans ce groupe, les dérivations n'étant pas pratiquées. De plus, les patients bénéficiant de ce traitement continuent à rester après la chirurgie dans un bien-être identique à celui dans lequel

ils étaient avant : en effet, la sphinctérotomie permet de diminuer la résistance du sphincter mais ne constitue pas un changement dans la prise en charge de ces patients, satisfaisante et stable. Pour cette raison, l'utilité attribuée aux patients du bras Brindley dans l'état de santé chirurgie urologique sera la même que dans l'état basal, et les complications réversibles qui leur seront appliquées seront les pannes du stimulateur Brindley, toujours utilisé, en plus des lithiases vésicales et rénales.

Le modèle de Markov final, comportant les stades de santé irréversibles et réversibles, est représenté Figure 2.

3.1.1. Longueur des cycles

Une durée de cycle de un an a été retenue. Etant donné l'évolution de la maladie, faire un cycle plus court n'apporterait rien de plus, faire un cycle plus long par exemple de deux ans ne permettrait pas une prise en compte optimale car plusieurs complications différentes pourraient survenir dans cet intervalle.

Le modèle consistera donc en 10 cycles de un an.

3.1.2. Distribution de départ de la cohorte

Aucun patient de l'étude Brindley n'a bénéficié d'une chirurgie urologique au cours de la première année de suivi. Tous bénéficiaient alors toujours du traitement basal, qu'il s'agisse du traitement médical de référence ou de la pose du neurostimulateur. L'intégralité des patients de la cohorte commence donc son parcours dans l'état basal.

3.1.3. Règle de terminaison de l'analyse

La règle de terminaison de l'analyse est l'arrêt après 10 cycles de un an.

L'analyse ne sera pas faite jusqu'au décès de la cohorte entière. L'incertitude existant dans l'évolution des traitements après 10 ans justifie un arrêt après 10 cycles (cf. §2.2.5).

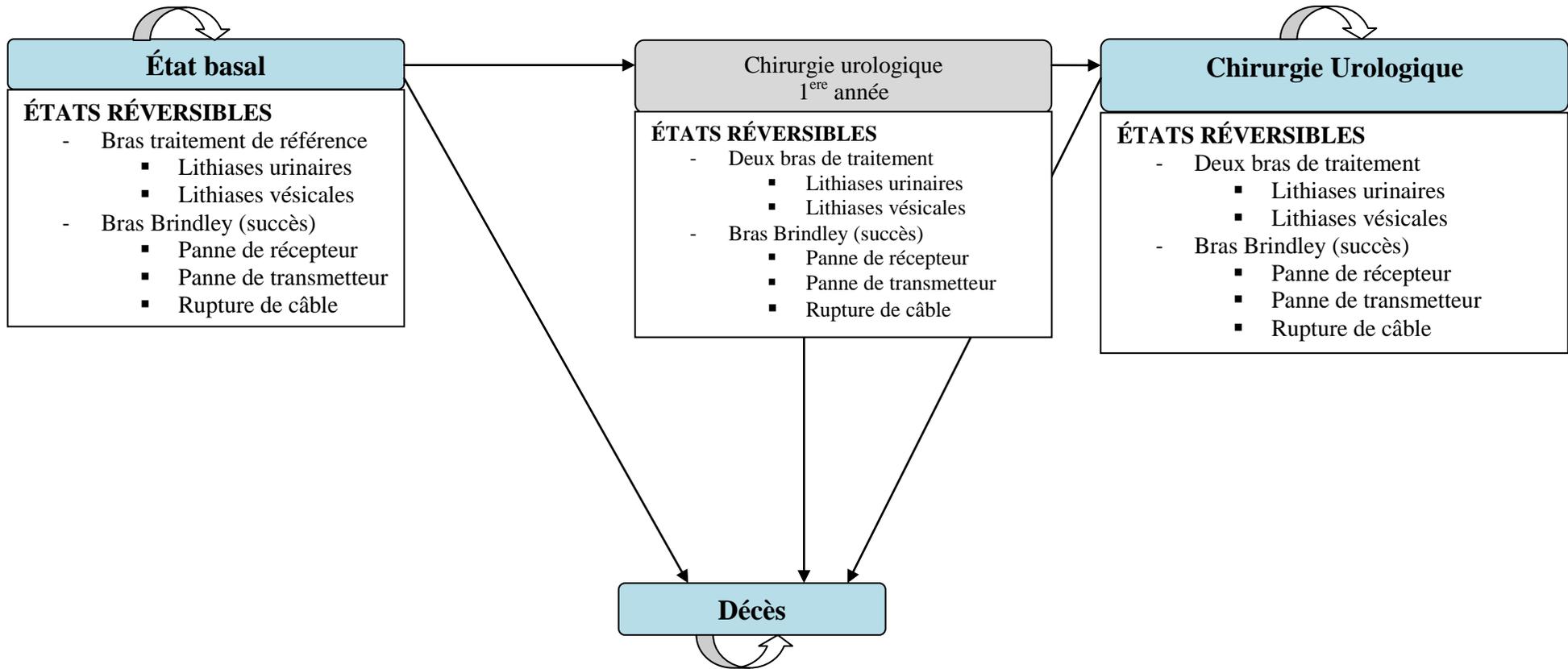


Figure 2. Modèle de Markov final avec les états de santé réversibles et irréversibles.

3.2. Valorisation des paramètres

Comme expliqué précédemment, la valorisation des paramètres s'est faite grâce à trois sources principales : les données de la littérature, les données de l'étude Brindley et la simulation de séjours hospitaliers par l'identification de GHS.

Le Tableau 1 précise la source des principaux paramètres du modèle.

3.2.1. Valorisation des probabilités de transition et de l'utilité

3.2.1.1. Résultats de la recherche bibliographique

3.2.1.1.1. Extraction des articles

La recherche bibliographique a dans un premier temps permis d'importer 601 articles de Medline et 1455 articles de Scopus.

3.2.1.1.2. Exclusion à la lecture du titre

Les articles importés de Scopus ont subi une étape préliminaire de filtration, permettant d'éliminer 570 articles doublons et 96 articles à partir de mots-clés, soit un total de 666 articles.

Les résultats de la recherche étendue de mots-clés dans le titre pour les articles des deux bases de données ont permis d'éliminer 77 articles parmi les articles importés de Medline et 157 articles parmi les articles importés de Scopus.

Au terme de cette recherche, il restait 524 articles importés de Medline et 632 de Scopus.

3.2.1.1.3. Exclusion à la lecture du résumé

Les critères d'exclusion ont été appliqués, permettant de supprimer 383 références Medline et 544 références Scopus.

Le nombre de références sélectionnées étaient ainsi de 141 pour Medline et 88 pour Scopus.

Tableau 1. Sources des paramètres du modèle

Paramètre	Groupe traitement de référence		Groupe Brindley		
	État basal	Chirurgie urologique	SUCCES - État basal	ECHEC - État basal	Chirurgie urologique
Coût	Étude Brindley	- Coût de la chirurgie: GHS - Coût du traitement médical (étude Brindley)	Étude Brindley	Étude Brindley	- Coût de la chirurgie: GHS - Coût du traitement médical (étude Brindley)
Qualité de vie	Données de la littérature	Données de la littérature	Données de la littérature	Données de la littérature	Données de la littérature
Transition chirurgie	Données de la littérature	N/A	Données de la littérature	Données de la littérature	N/A
Lithiase rénale	Données de la littérature	Données de la littérature	Absence de lithiase	Données de la littérature	Données de la littérature
Lithiase vésicale	Données de la littérature	Données de la littérature	Absence de lithiase	Données de la littérature	Données de la littérature
Pannes	–	–	Données de la littérature	N/A	Données de la littérature
Mortalité	Article de DeVivo (2012)	Article de DeVivo (2012)	Article de DeVivo (2012)	Article de DeVivo (2012)	Article de DeVivo (2012)

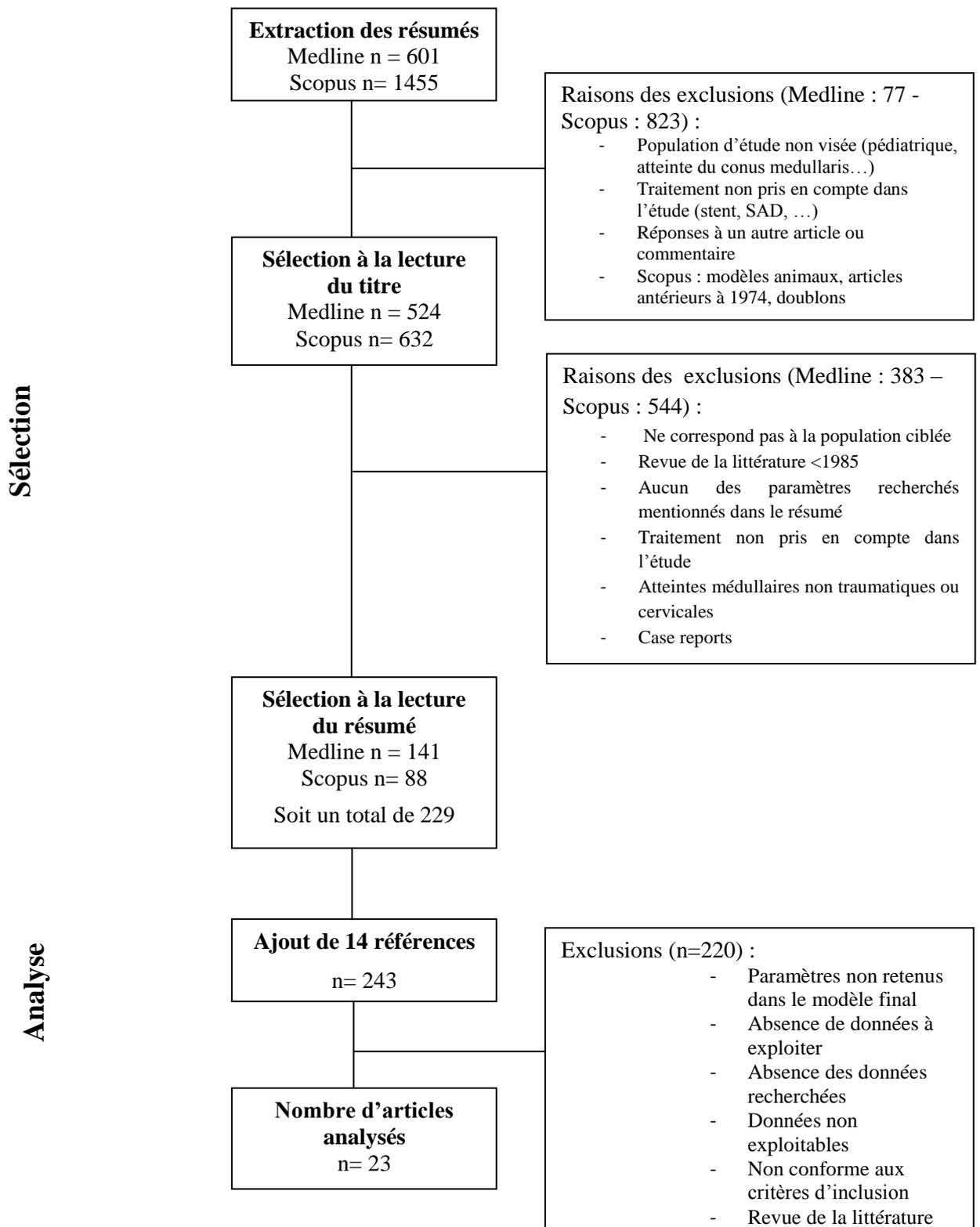


Figure 3. Flow chart de la procédure de sélection des articles

Le bilan de la recherche bibliographique à ce stade était de 229 articles.

3.2.1.1.4. Recherches complémentaires

Les recherches complémentaires ont permis de trouver des références supplémentaires sur les données de mortalité et de qualité de vie des patients traumatisés de la moelle. 14 articles ont été rajoutés [3, 26-38] pour un total au final de 243 articles.

3.2.1.1.5. Inclusion à la lecture de l'article

A la lecture des 243 articles, seuls 23 contenaient des données exploitables et ont été retenus, et 219 ont été exclus. Un article n'a pu être récupéré ni en prêt-inter ni par demande aux auteurs et a donc également été exclu.

Les raisons des exclusions étaient :

- Paramètre non retenu dans le modèle final ;
- Absence de données à exploiter ;
- Absence de donnée recherchée (aucune complication ni chirurgie par exemple) ;
- Données non exploitables (groupes Brindley et contrôle confondus et non différentiables, durée de suivi insuffisante, échelle de qualité de vie non exploitable pour calculer des QALYs, méthode de comptage du nombre de complications non conforme aux besoins de l'étude) ;
- Données absentes : durée du suivi, taille de la population ;
- Article non conforme aux critères d'inclusion (petit pourcentage de population traumatisée de la moelle, patients traumatisés de la moelle cervicale ou des racines sacrées, traumatisme de la moelle inférieur à un an) ;
- Revue de la littérature ;
- Article récupéré ni en prêt-inter ni par demande aux auteurs.

Le processus de sélection des articles est représenté par un flow chart Figure 3.

3.2.1.2. Calcul des paramètres

À partir des 23 articles sélectionnés, 31 paramètres ont été extraits, 26 associés à l'état de santé basal, 5 à l'état de santé chirurgie urologique.

Le nombre d'articles pertinents (avec référence) pour chaque paramètre du modèle est indiqué Tableau 2.

Le tableau est divisé en 3 parties : une partie recensant le nombre d'articles pour les patients du bras de traitement de référence dans l'état de santé basal, une partie pour les patients du bras de traitement Brindley dans l'état de santé basal, et une partie pour les patients ayant bénéficié d'une chirurgie

urologique (qui inclut les patients des deux bras de traitement).

Tableau 2. Nombre d'articles pertinents pour chaque paramètre du modèle.

Groupes	Nombre d'articles	Articles
Groupe Traitement de référence - État basal		
Lithiase rénale	1	[39]
Lithiase vésicale	2	[39, 40]
Mortalité	1	[3]
Transition chirurgie urologique	11	[2, 6, 41-49]
Utilité	1	[50]
Chirurgie urologique		
Lithiase rénale	1	[51]
Lithiase vésicale	1	[51]
Mortalité	1	[3]
Utilité	2	[52, 53]
Groupe Brindley - État basal		
Panne - récepteur	3	[24, 54, 55]
Panne - rupture de câble	4	[24, 54-56]
Panne transmetteur	1	[55]
Transition chirurgie urologique	1	[33]
Utilité	1	[50]

Les chiffres de mortalité extraits de l'article de DeVivo donnaient le taux annuel de mortalité en fonction de l'âge. Les chiffres ont été extraits et utilisés tels quels pour l'analyse : à chaque cycle, le taux était appliqué à la cohorte.

Le détail des taux de mortalité est donné ci-dessous (Tableau 3).

Tableau 3. Taux annuel de mortalité de la cohorte en fonction de l'âge, d'après DeVivo (2012).

Tranche d'âge	Pourcentage de mortalité
41-44	1,20%
45-49	1,60%
50-54	2,10%
55-59	2,80%
60-64	3,60%
65-69	4,80%

Le calcul des paramètres s'est fait selon la méthodologie décrite au paragraphe 2.4. Le détail des probabilités de transition et de l'utilité pour chaque article, ainsi que l'estimation combinée (si pertinente) et l'erreur type sont présentés Tableau 4.

3.2.2. Valorisation des coûts

Comme décrit précédemment, les coûts ont été valorisés à partir de deux sources : l'étude Brindley et la simulation de séjours hospitaliers.

Les coûts associés aux états irréversibles ont été extraits de l'étude Brindley. L'étude Brindley a évalué le coût annuel moyen des hospitalisations, arrêts de travail, matériel de cathétérisation, consultations médicales, actes de radiologie ou biologie, soins infirmiers, transports médicalisés, traitements médicamenteux. Le total des dépenses dans l'étude Brindley pour les patients recevant le traitement de référence était de 8762 €. Chez les patients recevant le traitement Brindley, avec la prise en compte du dispositif, le coût moyen pour la première année de traitement était de 42803 €.

Lors de la construction du modèle, on a imputé 8762 € par patient et 42803 € par patient de la cohorte dans le groupe Brindley et de référence respectivement, lors du cycle 0, afin de prendre en compte les coûts de la première année, le cycle 1 commençant la 2^e année. Une actualisation des coûts (à 4%) était nécessaire car les données dataient d'il y a 3 ans. De plus, le modèle devait être fait dans la perspective d'un remboursement du dispositif Brindley à 60% par l'Assurance Maladie, ce qui n'était pas le cas lors de l'étude originale. Il fallait prendre en compte le prix du dispositif Brindley. D'après la liste du fournisseur, le tarif du neurostimulateur (Système Finetech-Brindley à 3 canaux) s'élevait à 10500 € TTC et était valable jusqu'au 31 décembre 2012. Le coût actualisé du cycle 0 pour les patients du bras de référence était donc de 7789 € et pour les patients du bras Brindley de 34318 €

Tableau 4. Détail du calcul des transitions de probabilité et de l'utilité (1/2).

Paramètre	Probabilité de transition / utilité	Article	Variance	Poids	Estimation combinée / Probabilité de transition finale	Erreur type
Groupe Traitement de référence - État basal						
Lithiase rénale	0,00539	[39]	–	–	0,00539	
Lithiase vésicale	0,00886	[39]	1,584E-05	63123,34	0,00455	
	0,00400	[40]	2,010E-06	497503,13		
Transition chirurgie urologique						
- Sphinctérotomie					0,00241	
	0,00266	[2]	7,111E-06	140625,00		
	0,00204	[44]	5,985E-07	1670914,29		
	0,00554	[46]	3,086E-05	32400,00		
	0,01767	[47]	3,972E-05	25177,68		
	0,15120	[57]	1,792E-03	558,15		
	0,00244	[49]	2,974E-06	336241,00		
- Dérivation non continente					0,00078	
	0,00169	[41]	2,869E-06	348572,16		
	0,00075	[58]	1,809E-08	55289032,26		
	0,00129	[42]	5,564E-07	1797228,00		
	0,00850	[49]	1,041E-05	96068,86		
- Dérivation continente					0,00170	
	0,00169	[41]	2,869E-06	348572,16		
	0,00266	[2]	7,111E-06	140625,00		
	0,02157	[43]	7,922E-05	12622,51		
	0,00175	[44]	5,130E-07	1949400,00		
	0,00141	[45]	2,473E-07	4043599,22		
	0,00554	[46]	3,086E-05	32400,00		
	0,00887	[47]	1,986E-05	50355,36		
	0,00244	[49]	2,974E-06	336241,00		
Utilité	0,55406	[50]	–	–	0,55406	0,08177

Tableau 4. Détail du calcul des transitions de probabilité et de l'utilité (2/2).

Paramètre	Probabilité de transition annuelle	Article	Variance	Poids	Estimation combinée / Probabilité de transition finale	Erreur type
Groupe Traitement de référence - Chirurgie urologique						
Lithiase rénale	0,00357	[51]	–	–	0,00357	
Lithiase vésicale	0,02824	[51]	–	–	0,02824	
Utilité	0,33936	[52]	–*	–*	0,34814	0,05151
	0,36111	[53]	–*	–*		
Groupe Brindley - État basal						
Panne - récepteur					0,00775	
	0,00935	[54]	1,767E-05	56604,80		
	0,00721	[24]	2,490E-06	401581,71		
	0,01533	[55]	5,963E-05	16770,25		
Panne - rupture de câble					0,00361	
	0,00562	[54]	1,060E-05	94341,33		
	0,00309	[24]	1,067E-06	937024,00		
	0,01160	[56]	1,362E-04	7344,49		
	0,05991	[55]	2,385E-04	4192,56		
Panne transmetteur	0,02667	[55]	1,044E-04	–	0,02667	
Transition chirurgie urologique	0,00835	[33]	4,135E-06	–	0,00835	
Utilité	0,67397	[50]	–	–	0,67397	0,09553

* L'utilité combinée a été calculée selon la méthode décrite §2.5.1.7.1, il n'y avait pas une variance ni un poids mais huit

(obtenu de la manière suivante : 10500 € sont enlevés des 42803 € originaux. On applique le taux de remboursement de 60% aux 10500 €, puis on les réinjecte et on actualise le total sur 3 années de 2011 à 2014). Au final, lorsque les dix cycles de un an commencent, les prix de la 1^e année sont pris en compte.

Le coût des états réversibles, nécessitant une hospitalisation, a été évalué par la simulation des séjours hospitaliers avec les tarifs GHS de 2013. Pour chaque paramètre demandé, il n'existait qu'un seul GHS correspondant. La paraplégie/tétraplégie des patients classait les séjours en niveau 2 si le séjour était de 3 nuits ou plus.

Les coûts pris en compte étaient :

- Pour les états de santé irréversibles :
 - Coût de l'état basal pour les patients du bras de référence et Brindley en échec: nous avons estimé que les coûts de ce groupe resteraient identiques avec les années, on a donc imputé pour chaque cycle les 7789 € estimés lors de l'étude originale et actualisés;
 - Coût de l'état basal pour les patients du bras Brindley en succès : ces patients, bien qu'ayant retrouvé une continence, continuent d'avoir un suivi médical régulier. Pour évaluer les coûts après la première année, on a repris le coût de la prise en charge des patients avec le traitement de référence (8762 €), auquel on a soustrait le coût du matériel de cathétérisation (4989 €), devenu inutile pour les patients bénéficiant de la technique Brindley. La différence fait une somme finale de 3773 €, qui comprend les consultations médicales, actes de biologie ou radiologie, soins infirmiers, transports médicalisés et traitements médicamenteux. Avec actualisation, le coût est de 3354 € ;
 - Coût de l'état chirurgie urologique pour les patients du bras de référence et Brindley en échec: les patients utilisent du matériel de cathétérisation, de stomie, et continuent à avoir une prise en charge médicale. Les coûts imputés pour les consommables sont ceux imputés pour les patients recevant le traitement de référence et dans un état basal : 8762 € par an. Avec actualisation, le coût est de 7789 € ;
 - Coût de l'état chirurgie urologique pour les patients du bras Brindley en succès : on considère que les coûts associés à ces patients sont les mêmes que ceux de l'état basal, la prise en charge ne change pas. Les coûts actualisés sont donc de 3354 € ;
 - Coût de l'état de santé décès : aucun coût n'est associé à cet état ;
- Coût de l'état tunnel chirurgie urologique : ils sont ceux de l'état de santé chirurgie urologique (7789 € ou 3354 € actualisés) auxquels on rajoute le coût de la chirurgie :
 - Sphinctérotomie, GHM 11K03Z : « Endoscopies génito-urinaires thérapeutiques et

anesthésie ». Il s'agit d'un séjour de moins de 2 jours. Le tarif GHS 2013 est 794,02 €. Avec un taux de remboursement de 80% par l'Assurance Maladie, le coût estimé était de 635,22 € ;

- Dérivation non continente, GHM 11CO32 : « Interventions sur les reins et les uretères et chirurgie majeure de la vessie pour une affection non tumorale, niveau 2 ». Le tarif GHS 2013 est 7682,79 €. A cela venait se rajouter le tarif 2013 du supplément journalier de surveillance continue, de 259,94 €. On a compté deux journées de surveillance continue, soit 519,88 € supplémentaires, pour un total de 8202,67 €. Avec un taux de remboursement de 80% par l'Assurance Maladie, le coût estimé était de 6562,14 € ;
- Dérivation continente, GHM 11CO4 : « Autres interventions sur la vessie à l'exception des interventions transurétrales, niveau 2 ». Le tarif GHS 2013 était 5505,51 €. A cela venait se rajouter le tarif 2013 du supplément journalier de surveillance continue, de 259,94 €. On a compté deux journées de surveillance continue, soit 519,88 € supplémentaires, pour un total de 6575,6 €. Avec un taux de remboursement de 80% par l'Assurance Maladie, le coût estimé était de 5180,48 € ;

- Coût des complications réversibles :

- Lithiases vésicales, GHM 11C11J : « Interventions par voie transurétrale ou transcutanée pour lithiases urinaires, en ambulatoire ». Le tarif GHS 2013 niveau 2 était 1398,65 €. Avec un taux de remboursement de 80% par l'Assurance Maladie, le coût estimé était de 1118,92 € ;
- Lithiases rénales, GHM 11K08J : « Lithotritie extracorporelle de l'appareil urinaire, en ambulatoire ». Le tarif GHS 2013 niveau 2 était 899,15 €. Avec un taux de remboursement de 80% par l'Assurance Maladie, le coût estimé était de 719,32 € ;
- Panne de récepteur, GHM 01C10 : « Pose d'un stimulateur médullaire ». Le tarif GHS 2013 niveau 1 (hospitalisation de 2 nuits seulement) était 2368,81 €. Au GHS s'ajoute le prix du récepteur, originellement à la charge du patient et dans le modèle remboursé à 60%. D'après le fournisseur, le récepteur coûte 3964,21 € TTC (prix valable jusqu'au 31 décembre 2012). On a actualisé ce prix et on lui a appliqué un tarif de remboursement de 60%, puis on a appliqué un tarif de remboursement de 80% aux 2368,81 € du GHS. L'addition des deux donne un total de 4094,13 € ;
- Rupture de câble : comme pour la panne de récepteur, le stimulateur a besoin d'être changé. Le tarif 2013 est de 2368,81 €. Au GHS s'ajoute le prix des câbles, originellement à la charge du patient et dans le modèle remboursé à 60%. Le

neurostimulateur comporte trois câbles. On a compté un remplacement de deux câbles sur les trois, sur conseil du Pr Jean-Rodolphe Vignes. D'après le fournisseur, chaque câble (un câble Cooper avec fiche à une extrémité, de 45 cm de longueur) coûte 681,17 € TTC (prix valable jusqu'au 31 décembre 2012). On a actualisé ce prix et on lui a appliqué un remboursement de 60%, puis on a appliqué un remboursement à 80% aux 2368,81 € du GHS. L'addition des deux donne un total de 2650,78 € ;

- Panne de transmetteur : dans ce cas le stimulateur n'est pas changé, la réparation consiste simplement à fournir un nouveau transmetteur. D'après le fournisseur, le transmetteur coûte 1041,61 € TTC (prix valable jusqu'au 31 décembre 2012). On a actualisé ce prix et on lui a appliqué un remboursement de 60%, pour un coût final de 877,82 €.

Il est à noter que les coûts présentés ici sont les coûts sans actualisation. Leur valeur n'est valable que pour le premier cycle. Dans le modèle, les coûts étaient actualisés chaque année.

3.2.3. Valorisation des autres paramètres

3.2.3.1. Taux d'efficacité du traitement Brindley

Le taux d'efficacité de l'étude Brindley a été repris. Il était de 60% à un an, soit 40% d'échec du traitement [15]. Dans une analyse de scénario, cette proportion sera fixée à 80% [24].

3.2.3.2. Nombre de patients dans la cohorte

Ce nombre est choisi arbitrairement et n'impacte pas les résultats finaux. Le nombre de patients traumatisés de la moelle complets en France étant de quelques milliers, une cohorte de 1000 patients a été choisie.

3.2.3.3. Âge de départ des patients de la cohorte

L'âge médian des patients de l'étude Brindley bénéficiant de la pose du neurostimulateur a été utilisé. L'âge était de 41 ans [15].

3.2.4. Bilan des paramètres du modèle

Tous les paramètres utilisés dans le modèle ont été détaillés auparavant et sont regroupés dans le Tableau 5.

Tableau 5. Paramètres finaux du modèle

Coûts	Paramètre
Bras de référence: coût du cycle 0	7 789,39 €
Bras Brindley: coût du cycle 0	34 317,93 €
Bras de référence et bras Brindley en échec: Coût de l'état basal	7 789,39 €
Bras Brindley en succès: Coût état basal et chirurgie urologique	3 354,18 €
Bras de référence et bras Brindley en échec: Coût de l'état chirurgie urologique	7 789,39 €
Coût de la sphinctérotomie	635,22 €
Coût de la dérivation continente	5 180,48 €
Coût de la dérivation non continente	6 562,14 €
Coût du décès	0,00 €
Coût de la lithiase rénale	719,32 €
Coût de la lithiase vésicale	1 118,92 €
Coût de la panne de récepteur	4 094,13 €
Coût de la panne de transmetteur	577,82 €
Coût de la rupture de câble	2 650,78 €
QALYs	
Bras de référence : utilité de l'état basal et Brindley en échec	0,55406
Bras de référence: utilité de l'état chirurgie urologique	0,34847
Bras Brindley : utilité de l'état basal et Brindley en échec	0,67397
Bras Brindley: utilité de l'état chirurgie urologique	0,34847
Probabilités transitionnelles	
Bras de référence et bras Brindley en échec: probabilité de la sphinctérotomie	0,0024111396
Bras de référence et bras Brindley en échec: probabilité de la dérivation continente	0,0016252402
Bras de référence et bras Brindley en échec: probabilité de la dérivation non continente	0,0007841258
Bras Brindley en succès: probabilité de la sphinctérotomie	0,0083492465
Bras de référence et bras Brindley en échec: probabilité de lithiase rénale dans l'état basal	0,0053854462
Bras de référence et bras Brindley en échec: probabilité de lithiase vésicale dans l'état basal	0,0045490369
Bras de référence et bras Brindley: probabilité de lithiase rénale dans l'état chirurgie urologique	0,0035739776
Bras de référence et bras Brindley: probabilité de lithiase vésicale dans l'état chirurgie urologique	0,0282367131
Bras Brindley: probabilité de la panne de récepteur	0,0077481649
Bras Brindley: probabilité de la panne de transmetteur	0,0266650652
Bras Brindley: probabilité de la rupture de câble	0,0036114326
Taux d'actualisation des coûts	2,5%
Taux d'actualisation des QALYs	2,5%
Efficacité du traitement Brindley	60,0%
Cohorte de départ	1000
Age de départ	41
Taux de mortalité	
Pourcentage de mortalité pour l'âge 41-44	1,2%
Pourcentage de mortalité pour l'âge 45-49	1,6%
Pourcentage de mortalité pour l'âge 50-54	2,1%
Pourcentage de mortalité pour l'âge 55-59	2,8%
Pourcentage de mortalité pour l'âge 60-64	3,6%
Pourcentage de mortalité pour l'âge 65-69	4,8%

3.3. Paramètres des distributions pour l'analyse probabiliste

Les distributions gamma et beta des paramètres ont été construites à partir des formules expliquées §2.6.1. Certains paramètres n'étaient pas sujets à une incertitude : il s'agissait notamment de tous les coûts issus de la simulation des séjours hospitaliers, car un seul tarif a été fourni à chaque fois. L'âge de départ, le nombre de patients dans la cohorte et les taux de mortalité ne sont pas non plus concernés par l'analyse de sensibilité probabiliste.

L'incertitude sur les taux d'actualisation a été prise en compte lors de l'analyse de scénarii. On a gardé la valeur de ces paramètres pour les 1000 simulations sans introduire d'incertitude.

Les distributions gamma et beta des paramètres concernés sont exposées Figure 6.

3.3.1. Résultats de l'analyse de scénario principal : efficacité de la technique Brindley de 60% et taux d'actualisation de 2,5%

L'analyse de scénario avec un taux d'actualisation à 2,5% a donné une estimation du RCU à 9656 €.

Le plan coût-utilité montrant la dispersion des 1000 simulations de RCU est représenté Figure 4. Les RCUs étaient distribués à 56% dans le quadrant nord-est et à 25% dans le quadrant sud-est du plan coût-efficacité.

Avec un ratio coût-utilité seuil λ de 30000 €, la probabilité que le dispositif Brindley soit coût-utile dans ce scénario est de 70% (cf Figure 5).

Tableau 6. Distributions gamma et beta des paramètres pour l'analyse probabiliste.

Coûts	Paramètre central	Erreur-type	alpha	beta
Bras de référence: coût du cycle 0	7789,386	2 103,28		
Bras Brindley: coût du cycle 0	34317,926	3 677,52		
Bras de référence et bras Brindley en échec: Coût de l'état basal	7789,386	2 103,28		
Bras Brindley en succès: Coût état basal et chirurgie urologique	3354,183	1 000,00		
Bras de référence et bras Brindley en échec: Coût de l'état chirurgie urologique	7789,386	2 103,28		
QALYs				
Bras de référence : utilité de l'état basal et Brindley en échec	0,55406	0,08177		
Bras de référence: utilité de l'état chirurgie urologique	0,34847	0,05151		
Bras Brindley : utilité de l'état basal et Brindley en échec	0,67397	0,09553		
Bras Brindley: utilité de l'état chirurgie urologique	0,34847	0,05151		
Probabilités transitionnelles				
Bras de référence et bras Brindley en échec: probabilité de la sphinctérotomie	0,00241114		13	5292
Bras de référence et bras Brindley en échec: probabilité de la dérivation continente	0,00162524		19	11744
Bras de référence et bras Brindley en échec: probabilité de la dérivation non continente	0,000784126		35	45040
Bras Brindley en succès: probabilité de la sphinctérotomie	0,008349247		17	1985
Bras de référence et bras Brindley en échec: probabilité de lithiase rénale dans l'état basal	0,005385446		8	1522
Bras de référence et bras Brindley en échec: probabilité de lithiase vésicale dans l'état basal	0,004549037		12	2526
Bras de référence et bras Brindley: probabilité de lithiase rénale dans l'état chirurgie urologique	0,003573978		1	276
Bras de référence et bras Brindley: probabilité de lithiase vésicale dans l'état chirurgie urologique	0,028236713		8	259
Bras Brindley: probabilité de la panne de récepteur	0,00775		28	3622
Bras Brindley: probabilité de la panne de transmetteur	0,02667		7	241
Bras Brindley: probabilité de la rupture de câble	0,00361		14	3738
Efficacité du traitement Brindley	60%		15	10

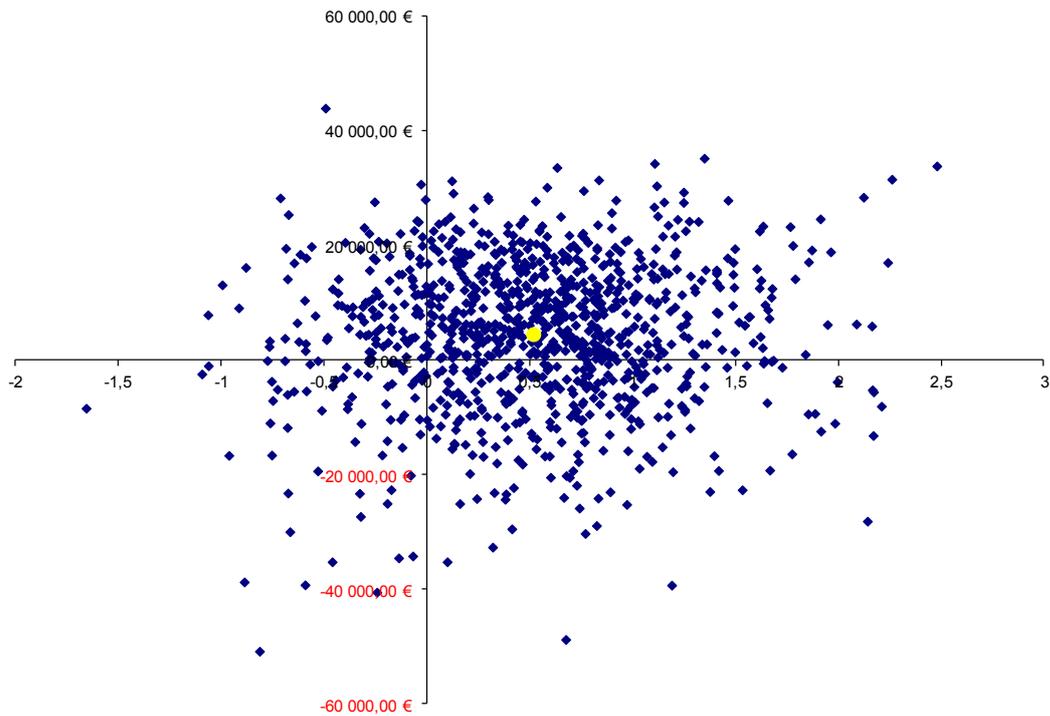


Figure 4. Plan coût-utilité en prenant en compte une efficacité de la technique Brindley de 60% et un taux d'actualisation à 2,5%

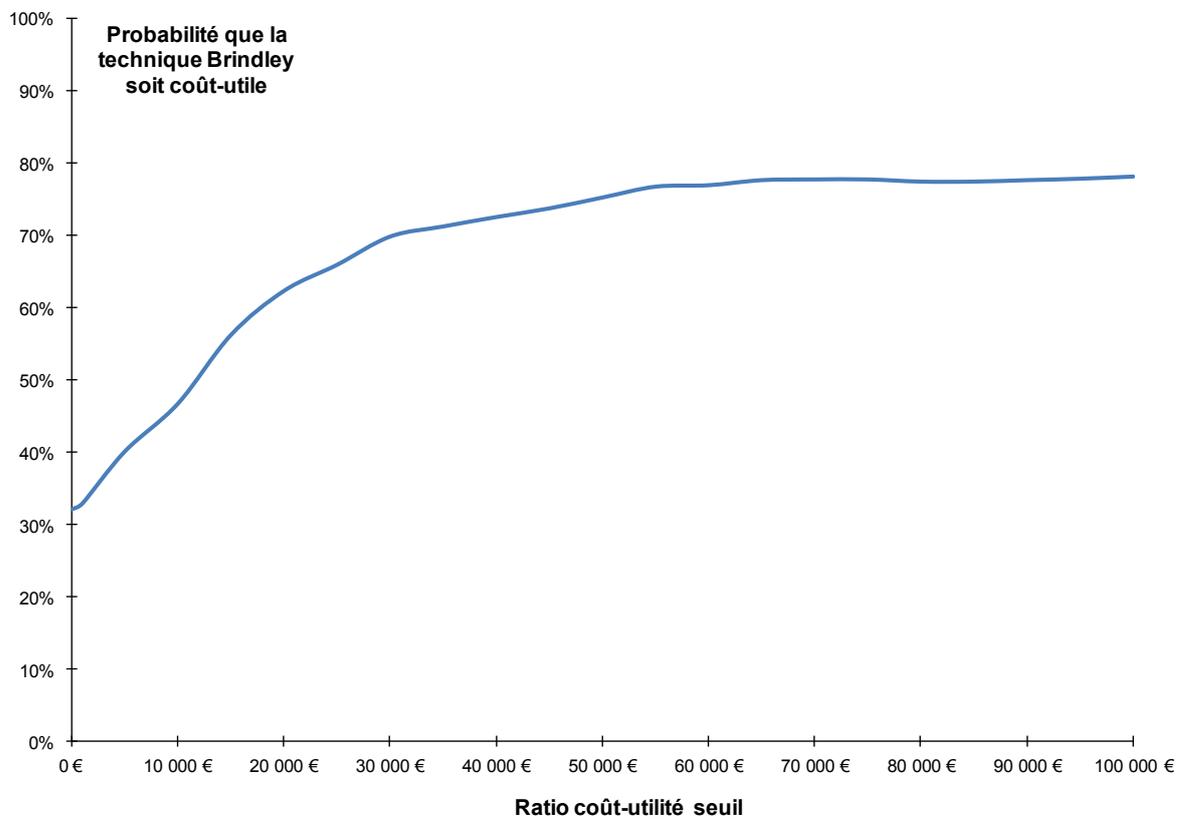


Figure 5. Courbe d'acceptabilité du ratio-coût-utilité en prenant en compte une efficacité de la technique Brindley de 60% et un taux d'actualisation à 2,5%.

3.3.2. Résultats des analyses de scénarii secondaires

3.3.2.1. Efficacité du dispositif Brindley de 60% et taux d'actualisation de 1% et 6%

Taux d'actualisation de 1%

L'analyse de scénario avec un taux d'actualisation à 1% a donné une estimation du RCU à 5953 €.

Le plan coût-utilité montrant la dispersion des 1000 simulations de RCU est représenté Figure 6. Les RCUs étaient majoritairement distribués dans les quadrants nord-est (technique Brindley plus coûteuse et plus utile que le traitement médical de référence (51 %)) et sud-est (technique Brindley moins coûteuse et plus utile que le traitement médical de référence (29 %)) du plan coût-efficacité.

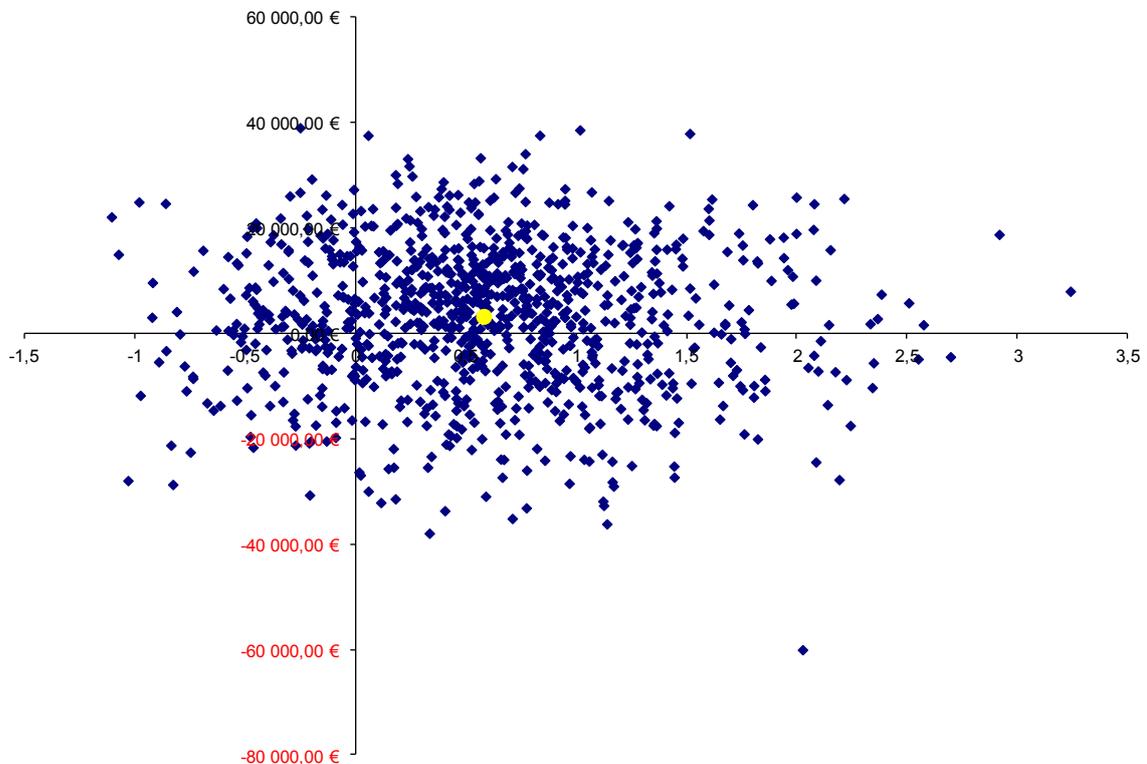


Figure 6. Plan coût-utilité en prenant en compte une efficacité de la technique Brindley de 60% et un taux d'actualisation à 1%.

Avec un ratio coût-utilité seuil λ de 30000 €, la probabilité que le dispositif Brindley soit coût-utile (pCU) dans ce scénario est de 72% (cf Figure 8).

Taux d'actualisation de 6%

L'analyse de scénario avec un taux d'actualisation à 6% a donné une estimation du RCU à 18778 €.

Le plan coût-utilité montrant la dispersion des 1000 simulations de RCU est représenté Figure 7. Les RCUs étaient distribués à 66% dans le quadrant nord-est et à 17% dans le quadrant sud-est du plan coût-efficacité.

Avec un ratio coût-utilité seuil λ de 30000 €, la probabilité que le dispositif Brindley soit coût-utile dans ce scénario est de 58% (cf Figure 8).

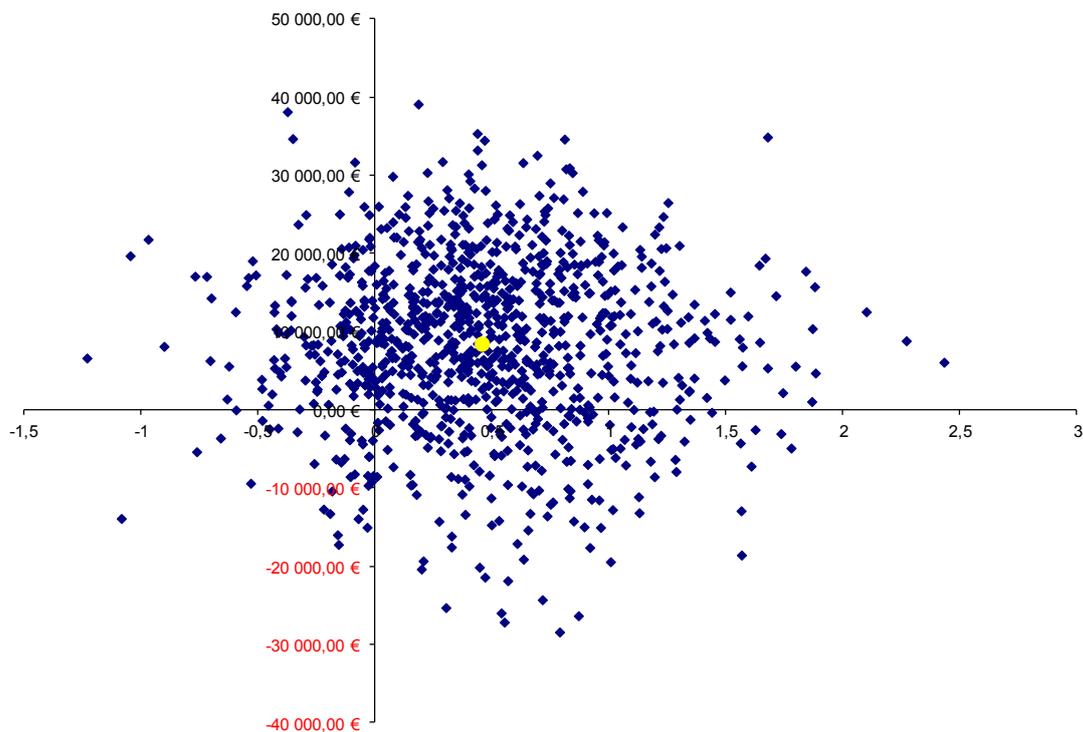


Figure 7. Plan coût-utilité en prenant en compte une efficacité de la technique Brindley de 60% et un taux d'actualisation à 6%.

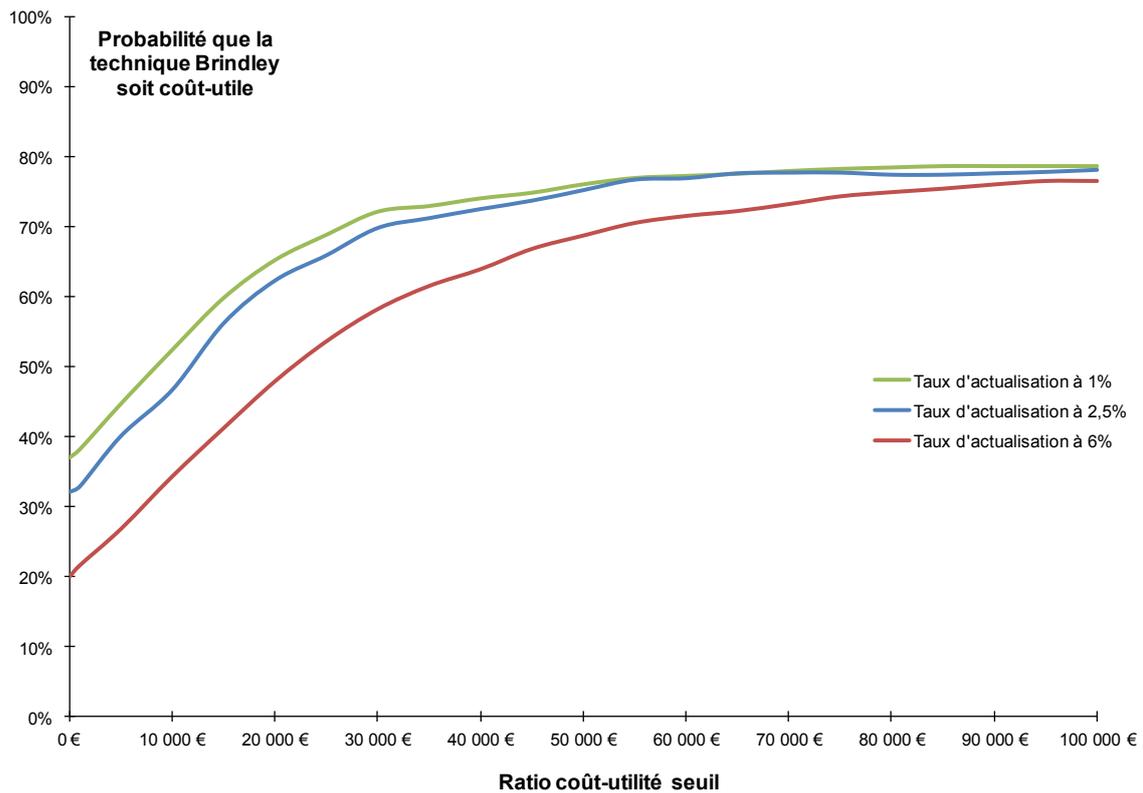


Figure 8. Courbe d'acceptabilité du ratio coût-utilité en prenant en compte une efficacité de la technique Brindley de 60% et des taux d'actualisation à de 1%, 2,5% et 6%.

3.3.2.1. Efficacité du dispositif Brindley de 80% et taux d'actualisation de 1%, 2,5% et 6%

Taux d'actualisation de 1%

L'analyse de scénario avec un taux d'actualisation à 1% a donné une estimation du RCU à -5684 €. Le différentiel de coûts est négatif et le différentiel de QALYs positif (le dispositif Brindley coûte moins cher et permet un bien-être des patients supérieur à celui du traitement de référence).

Le plan coût-utilité montrant la dispersion des 1000 simulations de RCU est représenté Figure 9. Les RCUs étaient distribués à 32% dans le quadrant nord-est et à 48% dans le quadrant sud-est du plan coût-efficacité.

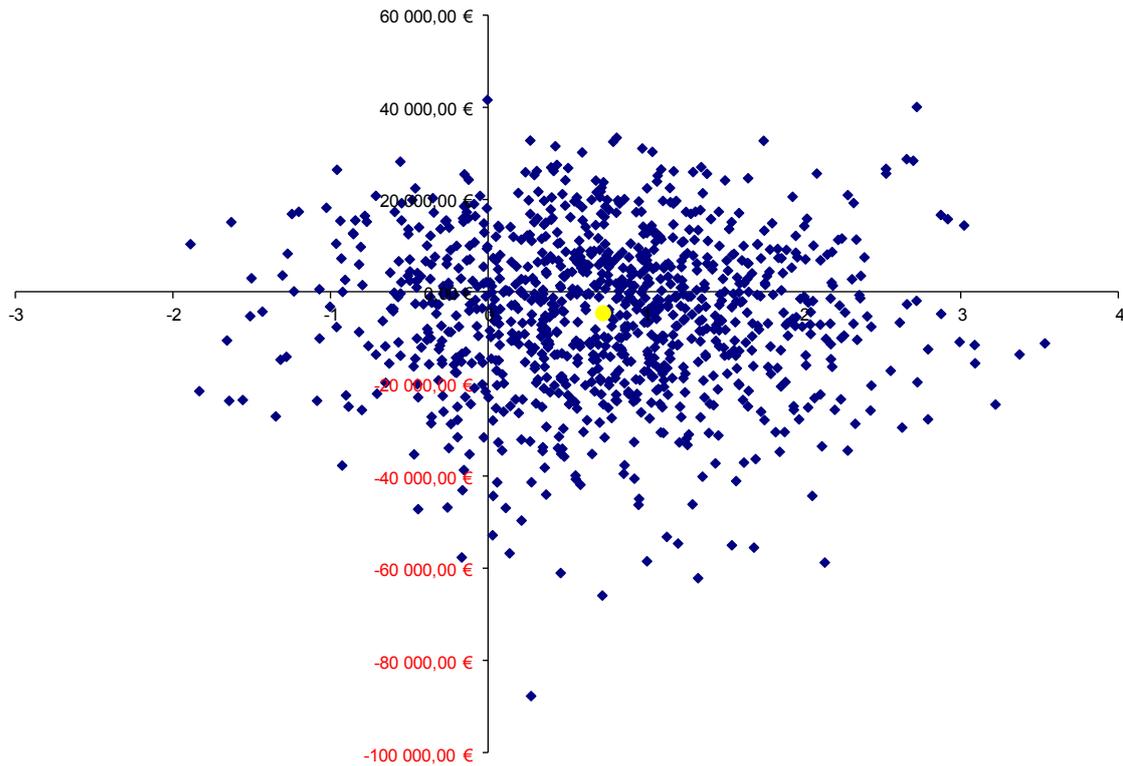


Figure 9. Plan coût-utilité en prenant en compte une efficacité de la technique Brindley de 80% et un taux d'actualisation à 1%.

Avec un ratio coût-utilité seuil λ de 30000 €, la probabilité que le dispositif Brindley soit coût-utile dans ce scénario est de 79% (cf figure 12).

Taux d'actualisation de 2,5%

L'analyse de scénario avec un taux d'actualisation à 2,5% a donné une estimation du RCU à -2882 €. Le différentiel de coûts est négatif et le différentiel de QALYs positif (le dispositif Brindley coûte moins cher et permet un bien-être des patients supérieur à celui du traitement de référence).

Le plan coût-utilité montrant la dispersion des 1000 simulations de RCU est représenté figure 10. Les RCUs étaient distribués à 40% dans le quadrant nord-est et à 44% dans le quadrant sud-est du plan coût-efficacité.

Avec un ratio coût-utilité seuil λ de 30000 €, la probabilité que le dispositif Brindley soit coût-utile dans ce scénario est de 81% (cf figure 12).

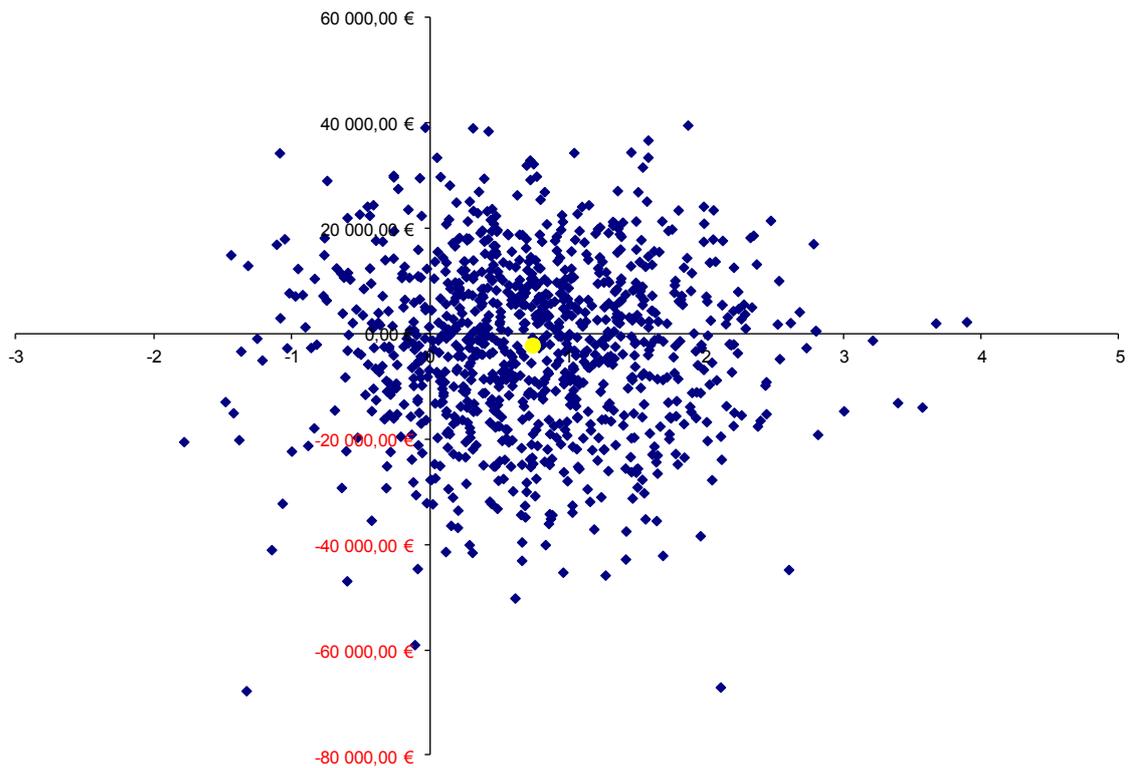


Figure 10. Plan coût-utilité en prenant en compte une efficacité de la technique Brindley de 80% et un taux d'actualisation à 2,5%.

Taux d'actualisation de 6%

L'analyse de scénario avec un taux d'actualisation à 6% a donné une estimation du RCU à 4013 €.

Le plan coût-utilité montrant la dispersion des 1000 simulations de RCU est représenté Figure 11.

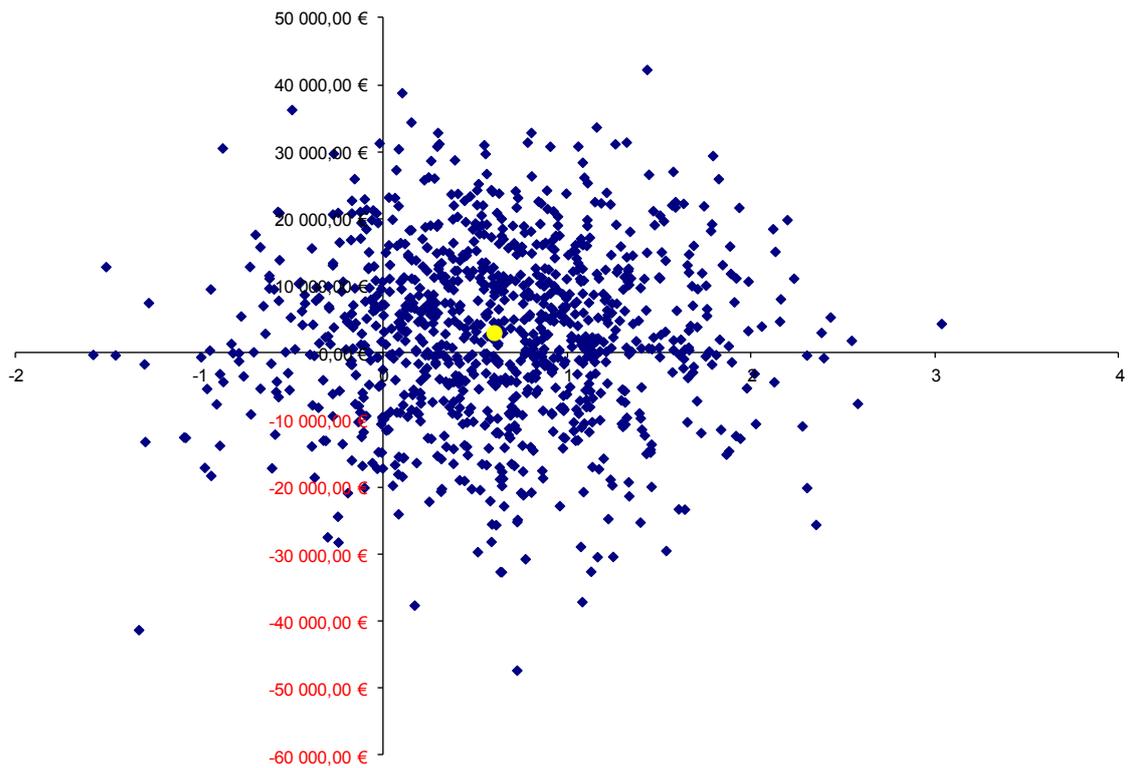


Figure 11. Plan coût-utilité en prenant en compte une efficacité de la technique Brindley de 80% et un taux d'actualisation à 6%.

Les RCUs étaient distribués à 50% dans le quadrant nord-est et à 31% dans le quadrant sud-est du plan coût-efficacité.

Avec un ratio coût-utilité seuil λ de 30000 €, la probabilité que le dispositif Brindley soit coût-utile dans ce scénario est de 72% (cf figure 12).

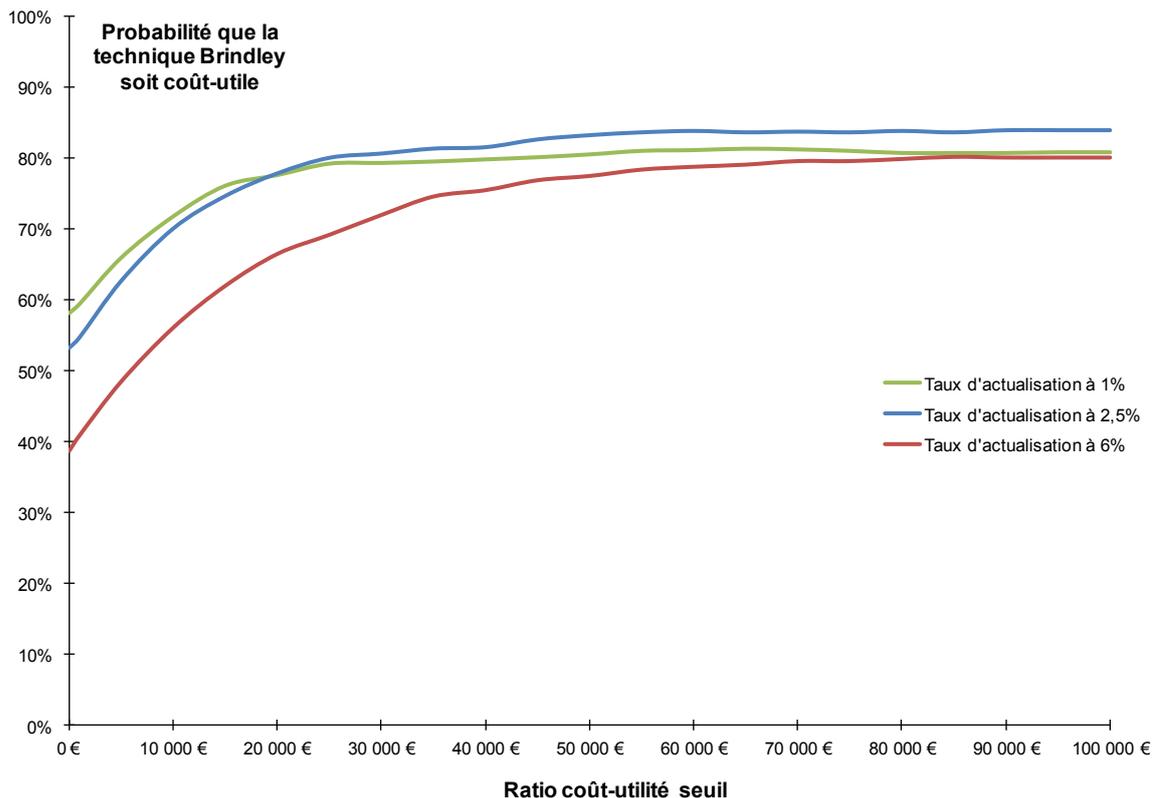


Figure 12. Courbe d'acceptabilité du ratio coût-utilité pour une efficacité du dispositif Brindley de 80% et des taux d'actualisation de 1%, 2,5% et 6%.

3.4. Calcul de la valeur attendue de l'information parfaite (EVPI) et récapitulatif des résultats

Avec un ratio coût-utilité seuil $\lambda=30000$ € et un remboursement à 60% du dispositif Brindley, toutes les stratégies évaluées sont coût-utiles. Les ratios coût-utilité estimés varient de -5684 à 18778 €, et les analyses probabilistes montrent que la grande majorité des 1000 RCU sont localisés dans les quadrants nord-est ou sud-est du plan coût-utilité. La pCU varie de 58 à 81%. Elle est supérieure à 50% dans tous les scénarii.

Pour une efficacité du dispositif Brindley de 80% et des taux d'actualisation de 1 et 2,5%, le RCU est négatif, dans le sens du dispositif Brindley plus utile et moins coûteux que le traitement de référence, avec des pCU à 79% et 81%, ce qui est très élevé.

Les résultats sont très favorables à une prise de décision en faveur de la technique Brindley.

L'EVPI est faible, entre 1 285 425 et 1 912 463 €, pour une population cible de 500 patients traitée à

un rythme de 50 par an pendant 10 ans. Cela suggère qu'une nouvelle étude ne serait probablement pas rentable pour augmenter la précision des résultats, ou la pCU pour un ratio coût-utilité seuil de 30000€.

Le Tableau 7 récapitule les résultats des analyses effectuées dans ce modèle de décision.

Tableau 7. Récapitulatif des RCU, pCU et EVPI pour la population cible pour toutes les analyses de scénarii

	RCU*	pCU** pour $\lambda=30\ 000\ €$	EVPI*** population cible
Efficacité de la technique Brindley=60%)			
Taux d'actualisation 1%	5 953 €	72%	1 285 425 €
Taux d'actualisation 2,5%	9 656 €	70%	1 550 745 €
Taux d'actualisation 6%	18 778 €	58%	1 912 463 €
Efficacité de la technique Brindley=80%)			
Taux d'actualisation 1%	-5 684 €	79%	1 373 521 €
Taux d'actualisation 2,5%	-2 882 €	81%	1 184 817 €
Taux d'actualisation 6%	4 013 €	72%	1 445 541 €

* Ratios coût-utilités, ** Probabilité que le dispositif Brindley soit coût-utile, *** Valeur attendue de l'information parfaite

3.5. Validation du modèle

Le comité d'experts s'est réuni le 07 février 2014 pendant 2 heures. La construction du modèle avec les différents états de santé et les hypothèses prises ont été présentées. Le comité a validé les choix faits concernant les états de santé irréversibles et réversibles et n'a émis aucune objection majeure sur la construction du modèle. Les diapositives présentées lors de la réunion peuvent être trouvées Annexe 4.

La place de la toxine botulique dans la prise en charge du patient a été précisée. Les membres du comité ont pensé que celle-ci devrait faire partie du traitement de référence, même si elle est utilisée pour une minorité de patients. Cependant, l'absence de remboursement de la toxine par l'Assurance Maladie ne nous a pas permis de la prendre en compte dans le modèle.

Il n'y a pas eu de commentaire sur la méthode de détermination des coûts, celle-ci a été jugée satisfaisante.

4. Discussion

4.1. Limites de l'étude

Nous avons fait l'hypothèse que les paramètres du modèle sont indépendants. Cependant, en ce qui concerne les probabilités transitionnelles, cette hypothèse n'est pas complètement vérifiée. En effet, on peut penser qu'il existe une corrélation entre la probabilité annuelle d'avoir une lithiase vésicale et la probabilité annuelle d'avoir une lithiase urinaire. Sur un plan physiopathologique, il n'est pas possible de ne faire qu'un type de lithiase. Il existe donc probablement une corrélation entre ces deux paramètres. Il n'existe a priori pas de corrélation entre les autres paramètres. Pour les pannes du stimulateur, avoir une panne de transmetteur n'a pas d'influence sur la probabilité d'avoir une panne de récepteur par exemple.

Il est habituel d'introduire une correction de demi-cycle dans un modèle de Markov. En effet, l'hypothèse habituelle est que, en moyenne, la cohorte transitera vers un autre état de santé à mi-chemin du cycle. Cela signifie par exemple que lorsque les transitions d'un état à l'autre sont paramétrées pour survenir en début de cycle, le modèle durera un demi-cycle supplémentaire, ce qui a pour conséquences que le différentiel de coûts diminue et que le différentiels d'utilité augmente, diminuant le RCU, qui est sous-estimé. Inversement, lorsque les transitions ont lieu en fin de cycle, le RCU est systématiquement surestimé. C'est pour cela que Naimark notamment [59] propose d'ajouter une correction de demi-cycle. Cependant cette technique n'a pas été appliquée dans cette étude et dans la mesure où le logiciel Microsoft Excel© est configuré par défaut pour que les transitions surviennent en début de cycle, cela a conduit à une légère sous-estimation de notre ratio coût-utilité.

Concernant les articles issus de la revue de la littérature : il s'agissait le plus souvent d'études monocentriques non comparatives. Les cohortes étaient souvent petites, car la taille de la population d'intérêt est restreinte. Cependant, les paramètres estimés dans les différentes études étaient assez homogènes, ce qui peut s'expliquer par le fait que les traumatisés médullaires sont tous assez semblables : ce sont des hommes jeunes et en bonne santé avant leur accident.

Un seul article a été utilisé, celui de Westgren et al. [50], pour la détermination de l'utilité de l'état basal dans les deux bras de traitement. Ce choix s'est justifié par le fait que cet article analysait une grande population (198 patients pour le bras Brindley et 320 patients pour le bras de référence), alors que les populations des autres articles étaient beaucoup plus restreintes, et donc les résultats moins précis. De plus, cette étude était l'une des rares à fournir des résultats comparatifs. En effet, la qualité de vie y a été estimée avec la même méthode et dans la même population, chez des patients blessés médullaires présentant des troubles urinaires et d'autres n'en présentant pas. Nous avons fait l'hypothèse que les patients du groupe Brindley en succès avaient la même qualité de vie que ceux ne

présentant pas de trouble urinaire dans l'article de Westgren et al. Un autre article récent avait été trouvé, qui évaluait la qualité de vie de patients vivant avec le neurostimulateur Brindley [60]. Cependant, les auteurs avaient décidé de ne pas mesurer la dimension « physical functioning » du SF-36, prétextant que cela n'avait aucun sens chez des patients blessés médullaires. Les scores SF-36 de cette étude étaient donc inutilisables mais les résultats rapportés par les auteurs pour les autres dimensions du SF-36 étaient très proches de ceux rapportés dans l'article de Westgren et al. chez les patients ne présentant pas de trouble urinaire. Ceci nous a confortés dans l'utilisation des résultats de l'étude de Westgren et al.

La problématique de l'utilisation de l'algorithme développé par Ara et al. pour transformer un score SF-36 en score d'utilité selon l'échelle EQ-5D s'est ensuite posée. Il était évident à ce stade que le seul article valide pour déterminer l'utilité pour le groupe Brindley serait celui de Westgren. De plus, bien qu'il existe un algorithme permettant le calcul d'une utilité sous forme de SF-6D et un autre sous forme d'EQ-5D, chacun ne donne pas exactement les mêmes résultats. Il est mieux de n'en utiliser qu'un seul, nous avons choisi l'algorithme de transformation en score EQ-5D car cette échelle est celle qui est la plus couramment utilisée dans les analyses médico-économiques. La limite de l'algorithme d'Ara et al. est qu'il surestime les scores d'utilité bas et sous-estime les score d'utilité haut. Mais cela n'a pas eu d'incidence sur les résultats de notre étude car les score d'utilité utilisés sont intermédiaires.

L'article utilisé pour déterminer les pourcentages de mortalité annuels [3] fonde ses chiffres sur une population qui n'est pas exactement notre population d'intérêt : en effet, la population de l'article inclut des patients avec un traumatisme sacré, et l'ensemble de la population est constitué d'hommes blancs dont l'étiologie du traumatisme est un accident motorisé, ce qui est restrictif, notre population d'intérêt pouvant inclure des hommes et des femmes de toute ethnie, dont l'étiologie est un traumatisme, quel qu'il soit.

Lors d'une panne du stimulateur, tant que la réparation n'a pas eu lieu, le patient bénéficie du traitement médical de référence, auquel sont associés des coûts et utilités différents. Il n'a pas été jugé nécessaire de prendre en compte cette situation dans le modèle, car le temps pendant lequel le patient retourne à un traitement médical de référence est très court. La panne est généralement réparée assez rapidement, on a donc estimé que les conséquences étaient négligeables.

Il existe également des limites liées à l'utilisation d'un modèle médico-économique, qui est une simplification d'un problème médical souvent complexe. Nous n'avons pas pris en compte une variation possible des paramètres dans le temps, sauf pour la mortalité. Nous avons extrait des probabilités sur un certain nombre d'années rapportées à un an. Il s'agit d'un risque moyen. Si les probabilités augmentent au cours du temps, cela surestime les probabilités de transition dans les premiers cycles du modèle et les sous-estime dans les derniers cycles.

4.2. Points forts de l'étude

L'étude a rempli son objectif principal qui était l'estimation d'un ratio coût-utilité du dispositif Brindley, avec un horizon temporel plus large que celui de l'étude Brindley. Nous nous attendions à observer un amortissement financier à long terme, les coûts associés au traitement étant maximaux la 1^e année. Avec un ratio coût-utilité à 9656 € par QALY gagné, cette hypothèse est confirmée et on conclut que le dispositif Brindley est coût-efficace, avec un ratio coût-utilité seuil de 30000 € et un taux de remboursement du dispositif Brindley de 60%. L'EVPI bas indique qu'une nouvelle étude ne serait peut-être pas rentable. Cependant, une analyse plus poussée de la valeur de l'information, avec les calculs de la valeur attendue d'un échantillon d'informations (ou Expected Value of Sample Information (EVSI)) et de la valeur attendue d'une information partielle parfaite (ou Expected Value of Partial Perfect Information (EVPPPI)), sont nécessaires afin de confirmer cette tendance. L'EVSI est la diminution attendue de l'incertitude si l'on pouvait avoir accès à un échantillon supplémentaire d'observations avant de prendre une décision. L'information contenue dans cet échantillon pourrait permettre de prendre une meilleure décision et ainsi d'augmenter le bénéfice associé à cette décision. L'EVPPPI est le bénéfice net additionnel attendu s'il n'existait aucune incertitude sur l'information disponible (si elle était parfaite) au moment de prendre la décision. C'est la différence entre le bénéfice attendu d'une décision fondée sur une information parfaite et le bénéfice attendu d'une décision fondée sur les informations disponibles. Si la valeur de l'information parfaite est basse, alors il n'est pas coût-efficace de refaire une étude afin de collecter des données supplémentaires.

Les recommandations de bonnes pratiques de l'ISPOR ont été suivies concernant la formulation du problème, la structure du modèle, la perspective et population cible du modèle [17]. Le choix des distributions des paramètres pour l'analyse de sensibilité probabiliste s'est fait selon les recommandations en vigueur. Les distributions gamma sont conseillées pour les coûts et les utilités, les distributions beta pour les probabilités. C'est ce qui a été appliqué dans le modèle.

La transparence est l'un des principaux points forts de l'étude. En effet, tous les détails de toutes les étapes de l'analyse du modèle sont vérifiables sur consultation des fichiers Microsoft Excel© et ils sont reproductibles.

L'étude permettra d'argumenter en faveur d'un remboursement du dispositif Brindley à hauteur de 60% (le dispositif n'est actuellement pas remboursé).

L'étude a permis d'effectuer une revue de la littérature approfondie sur les troubles mictionnels des patients traumatisés de la moelle, avec la lecture de près de 600 résumés et de près de 250 articles scientifiques.

Les patients bénéficient d'une prise en charge médicale complexe, avec de nombreuses options thérapeutiques, adaptées à leurs situations uniques. Certains traitements, populaires aux Etats-Unis par exemple, le sont moins en France. Toutes les options thérapeutiques ont été analysées en profondeur et remises dans leur contexte français pour la construction du modèle. La validation du modèle par un comité d'experts a confirmé que les états de santé irréversibles et réversibles retenus étaient pertinents, et que les hypothèses faites étaient acceptables.

De manière générale, les hypothèses qui ont été faites étaient en défaveur de la technique Brindley :

- Dans l'étude clinique Brindley (étude originelle), les données manquantes pour les coûts ont été remplacées par la valeur maximale dans le groupe Brindley et la valeur minimale dans le groupe de référence. Cela a conduit à une surestimation du différentiel de coûts en défaveur du groupe Brindley ;
- L'efficacité de 60% prise en compte est plus faible que dans d'autres études : Kutzenberger et al. (2005) ont trouvé une efficacité de 83%, Creasey et al. (1993) ont trouvé une efficacité de 87%, Creasey et al. (2001) ont trouvé une efficacité de 71%, Egon et al. (1988) ont trouvé une efficacité de 88%, Van Der Aa et al. ont trouvé une efficacité de 88% et Van Kerrebroeck et al. (1996) ont trouvé une efficacité de 91% [24, 54, 61-64] ;
- Chez les patients Brindley dont la stimulation des racines sacrées est un échec, l'effet de la rhizotomie est bien présent mais n'a pas été pris en compte dans notre modèle. En effet, la rhizotomie est associée à des besoins diminués en anticholinergiques (elle diminue l'hyperréflexivité du détrusor et du sphincter et améliore la continence, comme les anticholinergiques) ;
- Lors de la construction des coûts du groupe Brindley dans l'état de santé basal, seul le coût du matériel de cathétérisation a été déduit des 8792 €, mais selon certaines études [56, 63-65] les infections urinaires sont en nette diminution chez les patients Brindley en succès. Cela signifie que déduire seulement le prix du matériel de cathétérisation surestime les coûts du traitement Brindley ; le coût de la prise en charge pourrait être inférieure en réalité.

Cependant, malgré ces hypothèses défavorables, la technique Brindley reste coût-utile dans nos simulations, ce qui renforce d'autant plus les résultats de l'étude.

Il n'existe à notre connaissance aucun autre modèle de décision ayant tenté de répondre à la question qui a été posée dans l'étude.

5. Conclusion

Nous sommes parvenus à répondre à notre objectif qui était d'extrapoler à long terme les résultats de l'étude clinique Brindley de manière à proposer aux décideurs des résultats médico-économiques transparents, reproductibles et interprétables. L'étude a permis d'estimer le RCU du neurostimulateur Brindley en comparaison à un traitement médical de référence, chez des patients porteurs d'une vessie neurogène avec incontinence et/ou risque sur le haut appareil urinaire après une lésion médullaire supra-sacrée complète stabilisée. Pour une efficacité du dispositif Brindley de 60% et un taux d'actualisation des coûts et des résultats de 2,5%, le RCU était de 9656 € par QALY gagné ; avec un ratio coût-utilité seuil λ de 30000 € et un taux de remboursement du dispositif Brindley par l'Assurance Maladie à 60%, nous pouvons conclure que celui-ci est coût-utile. Ce résultat est associé, dans l'analyse probabiliste, à une probabilité que la technique Brindley soit coût-utile à 70 %. L'EVPI semble indiquer qu'une nouvelle évaluation médico-économique du dispositif Brindley avec pour objectif d'avoir une meilleure information ne serait pas rentable.

Dans un contexte plus large, la mise en route de démarches nécessaires à l'application par l'Assurance Maladie d'un remboursement de ce dispositif médical à hauteur de 60% semble justifiée. En France, l'acteur chargé de fixer le prix d'un dispositif médical est le Comité d'Evaluation des Produits de Santé (CEPS). Celui-ci examine les avis de deux institutions : l'avis d'efficience de la Commission évaluation économique et de santé publique (CEESP) et l'Amélioration du Service Médical Rendu (AMSR) et le Service Médical Rendu (SMR) fixés par la Commission de Transparence (CT). Le directeur général de l'Union Nationale des Caisses Primaires d'Assurance Maladie (UNCAM) fixe le taux de prise en charge. Puis le ministre chargé de la santé et de la sécurité sociale prend la décision finale. La CEESP a été créée en 2008 au sein de la HAS, notamment afin de garantir la pérennité financière du système de santé. Elle est garante de la validité scientifique, de la méthodologie et de la qualité déontologique des travaux de la HAS en matière d'évaluation économique et d'évaluation en santé publique. Les évaluations médico-économiques comme celle faite dans cette étude ont maintenant pris une place centrale en France dans la prise de décision pour l'allocation des ressources. Concernant le dispositif Brindley, une analyse plus complète de la valeur de l'information avec calcul de l'EVPI et de l'EVSI pourrait être utile afin de confirmer qu'une nouvelle étude ne serait pas rentable. Cependant, dans tous les scénarii considérés dans notre étude, le RCU estimé est largement inférieur au seuil des 30000 €, avec une pCU élevée. Il pourrait être envisagé d'utiliser les résultats de l'étude dans le cadre d'un dossier d'évaluation par la CEESP, et donc dans le cadre d'un futur remboursement du dispositif par l'Assurance Maladie.

Références

1. Lonjon, N., et al., *[Acute traumatic spinal cord injuries: Epidemiology and prospects]*. Neurochirurgie, 2012. **58**(5): p. 293-9.
2. Biering-Sorensen, F., et al., *Urological situation five years after spinal cord injury*. Scandinavian Journal of Urology and Nephrology, 1999. **33**(3): p. 157-161.
3. Devivo, M.J., *Epidemiology of traumatic spinal cord injury: trends and future implications*. Spinal Cord, 2012. **50**(5): p. 365-72.
4. Lidal, I.B., et al., *Mortality after spinal cord injury in Norway*. J Rehabil Med, 2007. **39**(2): p. 145-51.
5. *Bladder management for adults with spinal cord injury: a clinical practice guideline for health-care providers*. J Spinal Cord Med, 2006. **29**(5): p. 527-73.
6. Cameron, A.P., et al., *Bladder management after spinal cord injury in the United States 1972 to 2005*. J Urol, 2010. **184**(1): p. 213-7.
7. Gerridzen, R.G., A.M. Thijssen, and E. Dehoux, *Risk factors for upper tract deterioration in chronic spinal cord injury patients*. J Urol, 1992. **147**(2): p. 416-8.
8. Weld, K.J. and R.R. Dmochowski, *Effect of bladder management on urological complications in spinal cord injured patients*. J Urol, 2000. **163**(3): p. 768-72.
9. Groah, S.L., et al., *Excess risk of bladder cancer in spinal cord injury: evidence for an association between indwelling catheter use and bladder cancer*. Arch Phys Med Rehabil, 2002. **83**(3): p. 346-51.
10. Kuo, Y.C. and H.C. Kuo, *Botulinum toxin injection for lower urinary tract dysfunction*. International Journal of Urology, 2013. **20**(1): p. 40-55.
11. Dode, X., et al., *Cost-consequence evaluation of a new therapeutic approach with botulinum toxin for the management of neurological patients with detrusor hyperactivity. Une évaluation « coût-conséquence » d'une nouvelle approche thérapeutique par la toxine botulinique pour la prise en charge des patients neurologiques présentant une hyperactivité du détusor*, 2009. **28**(3): p. 157-165.
12. Brindley, G.S., *The sacral anterior root stimulator as a means of managing the bladder in patients with spinal cord lesions*. Baillieres Clin Neurol, 1995. **4**(1): p. 1-13.
13. Vignes, J.R., et al., *[Anterior sacral root stimulation with dorsal rhizotomy (Brindley technique)]*. Neurochirurgie, 2003. **49**(2-3 Pt 2): p. 383-94.
14. Vignes, J.R., et al., *Treatment of overactive bladder*. Operative Techniques in Neurosurgery, 2004. **7**(3 SPEC. ISS.): p. 163-174.
15. Benard, A., et al., *Comparative cost-effectiveness analysis of sacral anterior root stimulation for rehabilitation of bladder dysfunction in spinal cord injured patients*. Neurosurgery, 2013. **73**(4): p. 600-8.
16. HAS, *Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS*. 2011, HAS.
17. Roberts, M., et al., *Conceptualizing a model: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-2*. Med Decis Making, 2012. **32**(5): p. 678-89.
18. Weinstein, M.C., G. Torrance, and A. McGuire, *QALYs: the basics*. Value Health, 2009. **12** Suppl 1: p. S5-9.

19. HAS, *Etude sur les actes: injection de toxine botulique dans la muqueuse vésicale, par urétocystoscopie*. Octobre 2012.
20. Barton, P., S. Bryan, and S. Robinson, *Modelling in the economic evaluation of health care: selecting the appropriate approach*. J Health Serv Res Policy, 2004. **9**(2): p. 110-8.
21. Briggs A, C.K., Sculpher M., *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*. 2006, Oxford, United Kingdom: Oxford University Press.
22. Ara, R. and J. Brazier, *Deriving an algorithm to convert the eight mean SF-36 dimension scores into a mean EQ-5D preference-based score from published studies (where patient level data are not available)*. Value Health, 2008. **11**(7): p. 1131-43.
23. Sutton A, A.K., Jones D, Sheldon T, Song F, *Methods for meta-analysis in medical research*. 2000: Chichester: John Wiley.
24. Kutzenberger, J., B. Domurath, and D. Sauerwein, *Spastic bladder and spinal cord injury: seventeen years of experience with sacral deafferentation and implantation of an anterior root stimulator*. Artif Organs, 2005. **29**(3): p. 239-41.
25. Navon, J.D., et al., *Screening cystoscopy and survival of spinal cord injured patients with squamous cell cancer of the bladder*. Journal of Urology, 1997. **157**(6): p. 2109-2111.
26. Boakye, M., B.C. Leigh, and A.C. Skelly, *Quality of life in persons with spinal cord injury: comparisons with other populations*. J Neurosurg Spine, 2012. **17**(1 Suppl): p. 29-37.
27. Brindley, G.S., *The first 500 sacral anterior root stimulators: implant failures and their repair*. Paraplegia, 1995. **33**(1): p. 5-9.
28. Celik, B., et al., *Domain-specific quality of life assesment in spinal cord injured patients*. Int J Rehabil Res, 2007. **30**(2): p. 97-101.
29. Chen, Y., M.J. DeVivo, and J.M. Roseman, *Current trend and risk factors for kidney stones in persons with spinal cord injury: a longitudinal study*. Spinal Cord, 2000. **38**(6): p. 346-53.
30. Estrig, D., K. McEvoy, and C.J. Bennett, *Bladder cancer in the spinal cord-injured patient with long-term catheterization: a casual relationship?* Semin Urol, 1992. **10**(2): p. 102-8.
31. Haran, M.J., et al., *Health status rated with the Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey after spinal cord injury*. Arch Phys Med Rehabil, 2005. **86**(12): p. 2290-5.
32. Horner-Johnson, W., et al., *Differential performance of SF-36 items in healthy adults with and without functional limitations*. Arch Phys Med Rehabil, 2010. **91**(4): p. 570-5.
33. Krasnik, D., et al., *Urodynamic results, clinical efficacy, and complication rates of sacral intradural deafferentation and sacral anterior root stimulation in patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction resulting from complete spinal cord injury*. NeuroUrol Urodyn, 2013.
34. Lee, B.B., et al., *Validity, responsiveness, and minimal important difference for the SF-6D health utility scale in a spinal cord injured population*. Value Health, 2008. **11**(4): p. 680-8.
35. Middleton, J., Y. Tran, and A. Craig, *Relationship between quality of life and self-efficacy in persons with spinal cord injuries*. Arch Phys Med Rehabil, 2007. **88**(12): p. 1643-8.
36. Saadat, S., et al., *Health-related quality of life among individuals with long-standing spinal cord injury: a comparative study of veterans and non-veterans*. BMC Public Health, 2010. **10**: p. 6.
37. Subramonian, K., et al., *Bladder cancer in patients with spinal cord injuries*. BJU Int, 2004. **93**(6): p. 739-43.
38. Tan, H.-J., et al., *Ileovesicostomy for adults with neurogenic bladders: Complications and*

- potential risk factors for adverse outcomes.* Neurourol Urodyn, 2008. **27**(3): p. 238-243.
39. Ku, J.H., et al., *Risk factors for urinary stone formation in men with spinal cord injury: a 17-year follow-up study.* BJU Int, 2006. **97**(4): p. 790-3.
 40. Ord, J., D. Lunn, and J. Reynard, *Bladder management and risk of bladder stone formation in spinal cord injured patients.* J Urol, 2003. **170**(5): p. 1734-7.
 41. Bennett, C.J., et al., *Comparison of bladder management complication outcomes in female spinal cord injury patients.* J Urol, 1995. **153**(5): p. 1458-60.
 42. Dahlberg, A., et al., *Bladder management in persons with spinal cord lesion.* Spinal Cord, 2004. **42**(12): p. 694-8.
 43. Dmochowski, R.R., K. Ganabathi, and G.E. Leach, *Non-operative management of the urinary tract in spinal cord injury.* Neurourology and Urodynamics, 1995. **14**(1): p. 47-55.
 44. Green, B.G., *Changes in bladder management of spinal cord-injured patients through the years: Have we succeeded in keeping our patients catheter-free?* Topics in Spinal Cord Injury Rehabilitation, 2004. **10**(2): p. 79-85.
 45. Hansen, R.B., F. Biering-Sorensen, and J.K. Kristensen, *Bladder emptying over a period of 10-45 years after a traumatic spinal cord injury.* Spinal Cord, 2004. **42**(11): p. 631-7.
 46. Maynard, F.M. and J. Glass, *Management of the neuropathic bladder by clean intermittent catheterisation: 5 year outcomes.* Paraplegia, 1987. **25**(2): p. 106-10.
 47. Nosseir, M., A. Hinkel, and J. Pannek, *Clinical usefulness of urodynamic assessment for maintenance of bladder function in patients with spinal cord injury.* Neurourology and Urodynamics, 2007. **26**(2): p. 228-233.
 48. Perkash, I., *Long-term urologic management of the patient with spinal cord injury.* Urol Clin North Am, 1993. **20**(3): p. 423-34.
 49. Van Kerrbroeck, P.E.V., et al., *The morbidity due to lower urinary tract function in spinal cord injury patients.* Paraplegia, 1993. **31**(5): p. 320-329.
 50. Westgren, N. and R. Levi, *Quality of life and traumatic spinal cord injury.* Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, 1998. **79**(11): p. 1433-1439.
 51. Gurung, P.M.S., et al., *Long-term outcomes of augmentation ileocystoplasty in patients with spinal cord injury: A minimum of 10 years of follow-up.* BJU International, 2011. **109**(8): p. 1236-1242.
 52. Guillotreau, J., et al., *Prospective study of the impact on quality of life of cystectomy with ileal conduit urinary diversion for neurogenic bladder dysfunction.* Neurourology and Urodynamics, 2011. **30**(8): p. 1503-1506.
 53. Guillotreau, J., et al., *Prospective study assessing the impact on the quality of life of ileal conduit for neurological bladder dysfunction.* Étude prospective de l'impact sur la qualité de vie de la réalisation d'une dérivation urinaire cutanée transiléale non continente pour troubles vésicosphinctériens d'origine neurologique, 2010. **5**(3): p. 144-149.
 54. Egon, G., et al., *Implantation of anterior sacral root stimulators combined with posterior sacral rhizotomy in spinal injury patients.* World Journal of Urology, 1998. **16**(5): p. 342-349.
 55. Vastenholt, J.M., et al., *A 7-year follow-up of sacral anterior root stimulation for bladder control in patients with a spinal cord injury: quality of life and users' experiences.* Spinal Cord, 2003. **41**(7): p. 397-402.
 56. Van Kerrebroeck, P.E.V., et al., *Sacral rhizotomies and electrical bladder stimulation in spinal cord injury. Part I: Clinical and urodynamic analysis.* European Urology, 1997. **31**(3): p. 263-271.

57. Perkaş, I. and J. Giroux, *Clean intermittent catheterization in spinal cord injury patients: A followup study*. Journal of Urology, 1993. **149**(5): p. 1068-1071.
58. Cameron, A.P., *Pharmacologic therapy for the neurogenic bladder*. Urologic Clinics of North America, 2010. **37**(4): p. 495-506.
59. Naimark, D.M., N.N. Kabboul, and M.D. Krahn, *The half-cycle correction revisited: redemption of a kludge*. Med Decis Making, 2013. **33**(7): p. 961-70.
60. Martens, F.M., et al., *Quality of life in complete spinal cord injury patients with a Brindley bladder stimulator compared to a matched control group*. Neurourol Urodyn, 2011. **30**(4): p. 551-5.
61. Creasey, G.H., *Electrical stimulation of sacral roots for micturition after spinal cord injury*. Urol Clin North Am, 1993. **20**(3): p. 505-15.
62. Creasey, G.H., et al., *An implantable neuroprosthesis for restoring bladder and bowel control to patients with spinal cord injuries: a multicenter trial*. Arch Phys Med Rehabil, 2001. **82**(11): p. 1512-9.
63. van der Aa, H.E., et al., *Sacral anterior root stimulation for bladder control: clinical results*. Arch Physiol Biochem, 1999. **107**(3): p. 248-56.
64. Van Kerrebroeck, P.E., et al., *Results of the treatment of neurogenic bladder dysfunction in spinal cord injury by sacral posterior root rhizotomy and anterior sacral root stimulation*. J Urol, 1996. **155**(4): p. 1378-81.
65. van der Aa, H.E., et al., *Sacral anterior root stimulation for bladder control in patients with a complete lesion of the spinal cord*. Acta Neurochir (Wien), 1995. **134**(1-2): p. 88-92.

Annexes

Annexe 1. Bases neuro-anatomiques du contrôle mictionnel

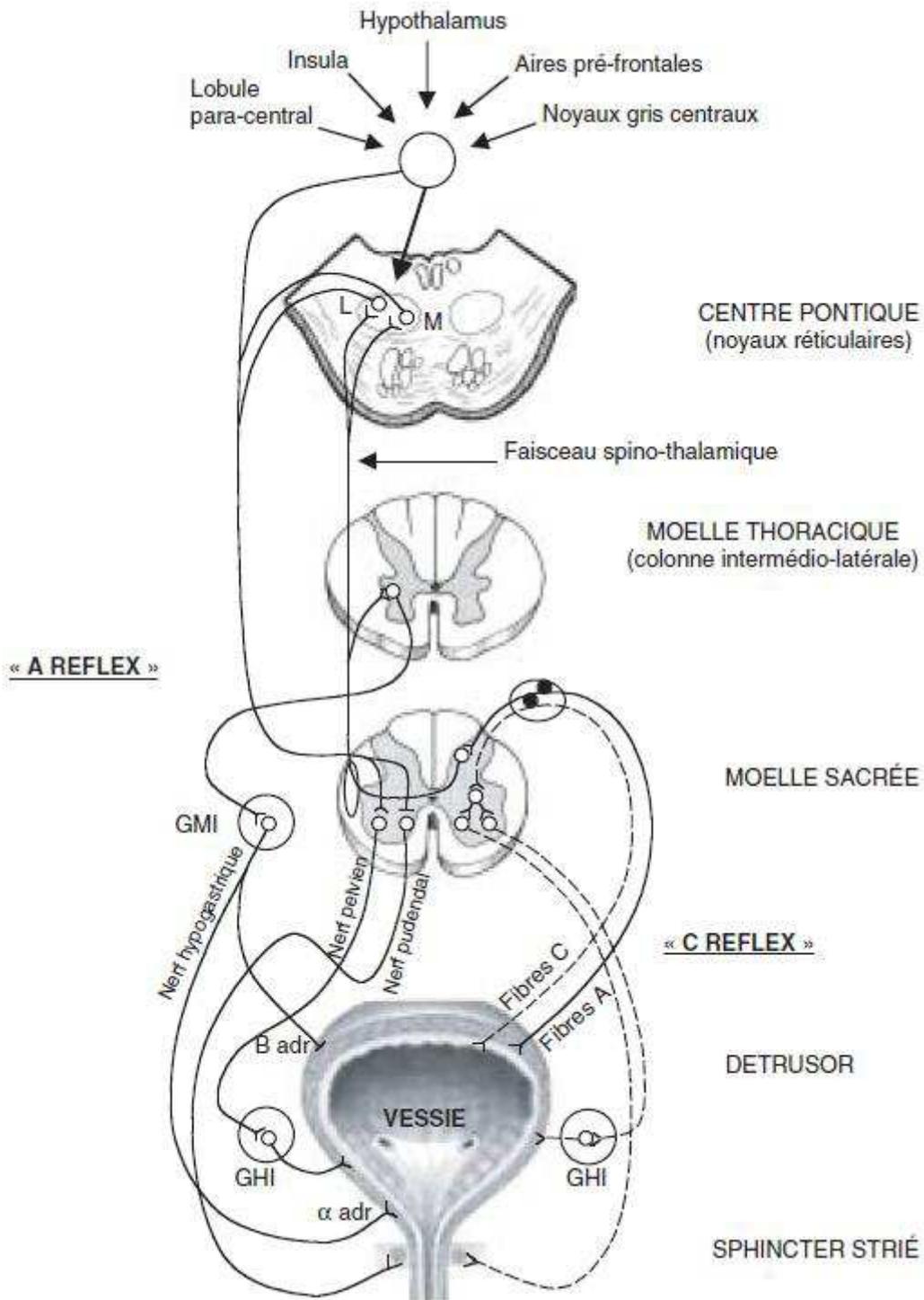


Figure 13. Bases neuro-anatomiques du contrôle mictionnel

Le dispositif somatique à mise en jeu consciente passe par le nerf pudendal (noyau d'Onuf des segments S2-S3-S4). Il innerve le sphincter strié de l'urètre. Le dispositif para-sympathique est représenté par les nerfs pelviens dont les neurones pré-ganglionnaires viennent des noyaux intermédio-ventraux (zone intermédiaire des métamères S2-S3). Ils font relais dans les ganglions pré-viscéraux hypogastriques inférieurs (GHI) avant de terminer, dans la paroi vésicale, sur la musculature lisse du détrusor. Le dispositif ortho-sympathique est représenté par les nerfs hypogastriques. Contrairement aux précédents, il se situe au niveau de la moelle dorso-lombaire (noyaux intermedio-latéraux de D10 à L2). Les fibres pré-ganglionnaires rejoignent les ganglions relais pré-aortique mésentérique inférieur (GMI) et les fibres post-ganglionnaires, se distribuent soit à la musculature lisse du détrusor où l'action est myorelaxante (récepteurs bêta-adrénergiques) soit au sphincter lisse du col urétral où l'action est tonique (récepteurs alpha-adrénergiques). Le système « A reflex » est un réflexe long. Il assure la synergie vésico-sphinctérienne grâce à l'organisation pontique des noyaux L et M. Le « C reflex » est un réflexe court, qui ne s'exprime pas en condition physiologique chez l'adulte.

Annexe 2. La méthode Brindley : principes de l'électrostimulation

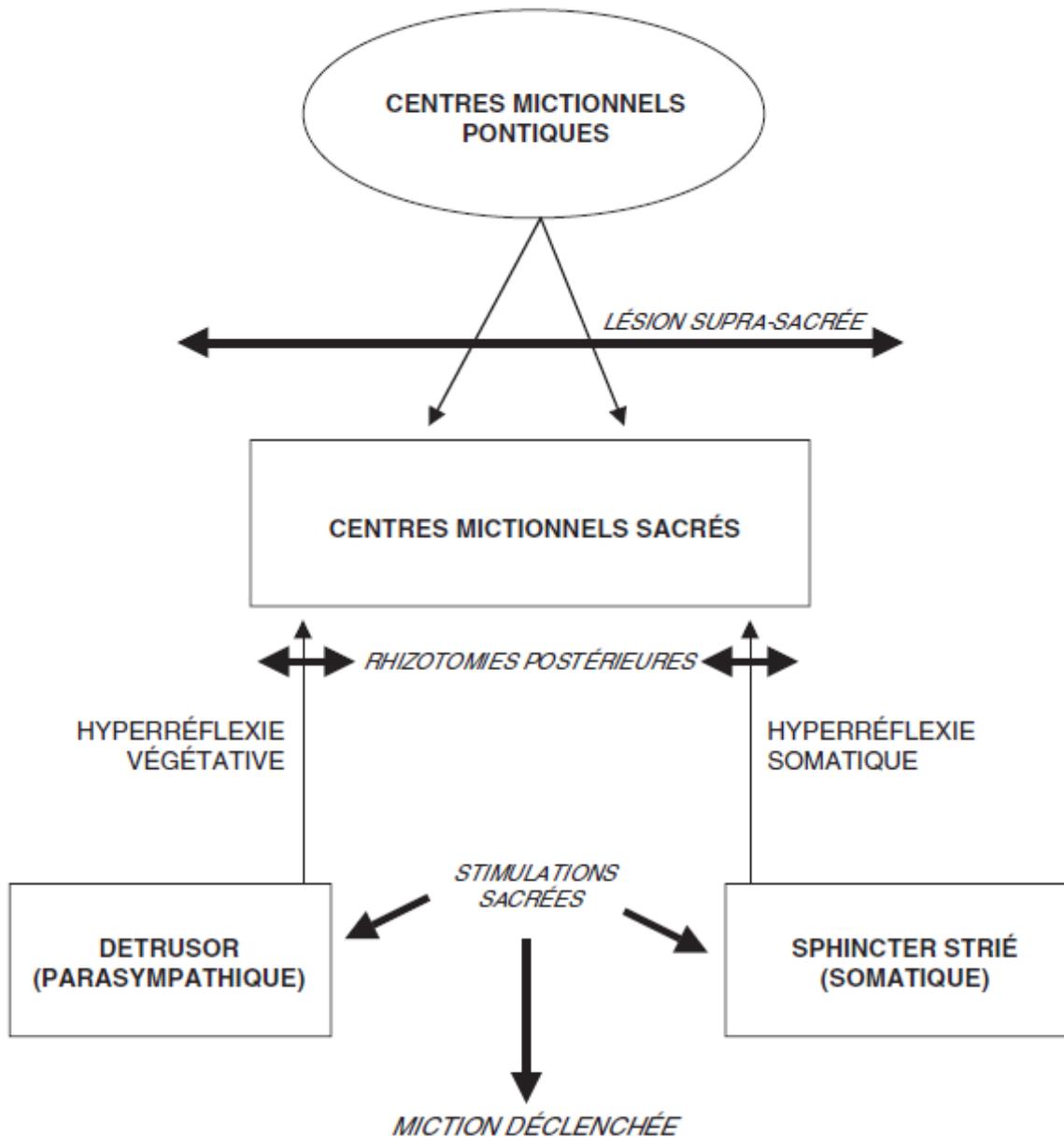


Figure 14. Principes de la méthode Brindley. L'électrostimulation est associée à une rhizotomie postérieure qui supprime l'hyperréflexivité vésico-sphinctérienne.

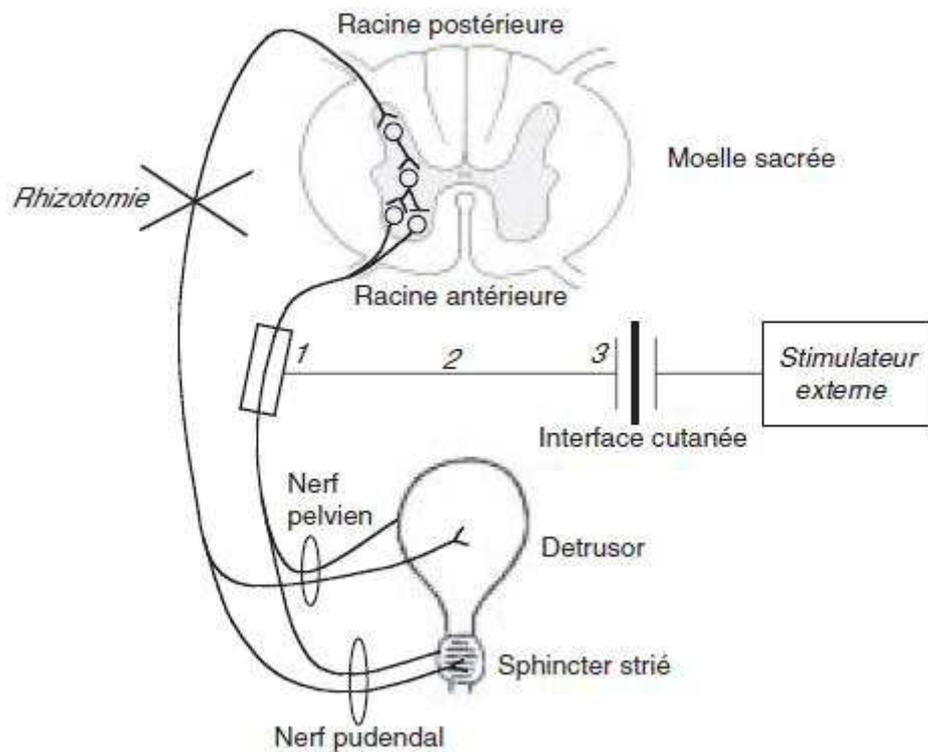


Figure 15. Schématisation de l'intervention de Brindley. Le matériel comprend une partie externe (boîtier de stimulation). Les câbles (2) et électrodes (1) internes sont reliés à un récepteur sous-cutané (3).

Annexe 3. Pose du neurostimulateur Brindley

Le neurostimulateur Brindley est composé d'un implant et d'un équipement externe. L'implant est composé d'électrodes dans lesquelles les racines antérieures sont piégées, soit en intradural, soit en extradural.

Les photos ci-dessous illustrent la composition d'un implant Brindley, et deux étapes chirurgicales de pose de l'implant : l'identification et la séparation des racines sacrées antérieures et postérieures, et l'insertion des racines sacrées antérieures dans l'implant. La photo d'une radio postopératoire permet l'identification des trois composantes de l'implant.

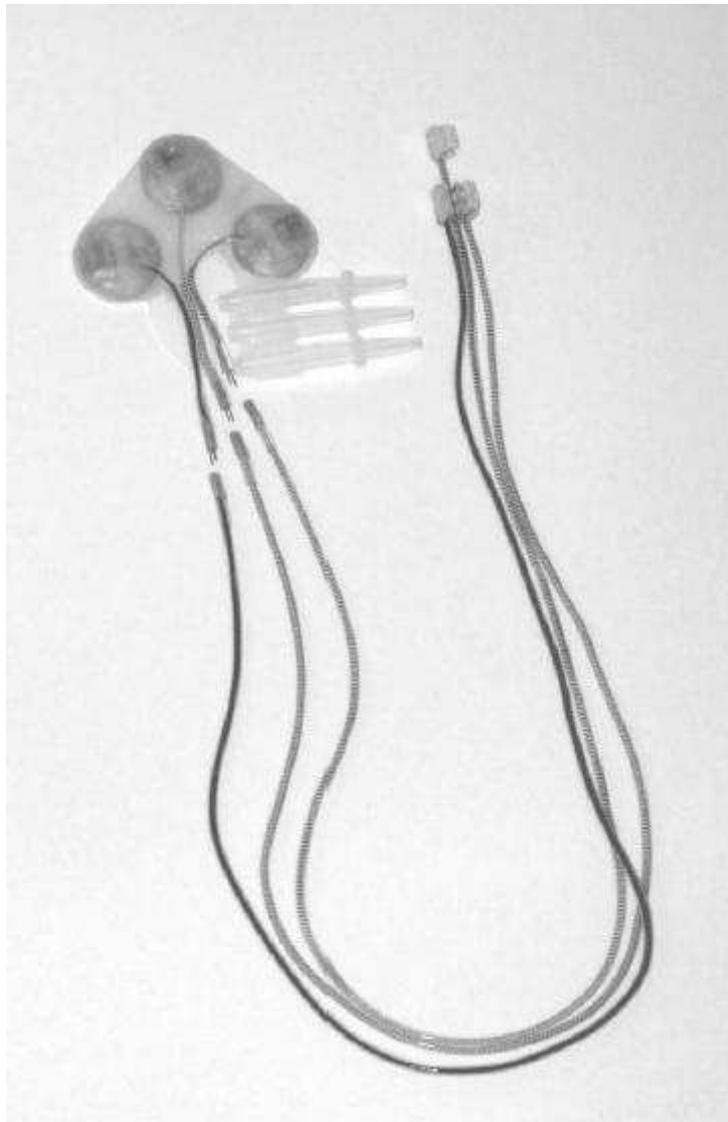


Figure 16. Implant Brindley intradural : électrodes, trois câbles et récepteur sous-cutané.

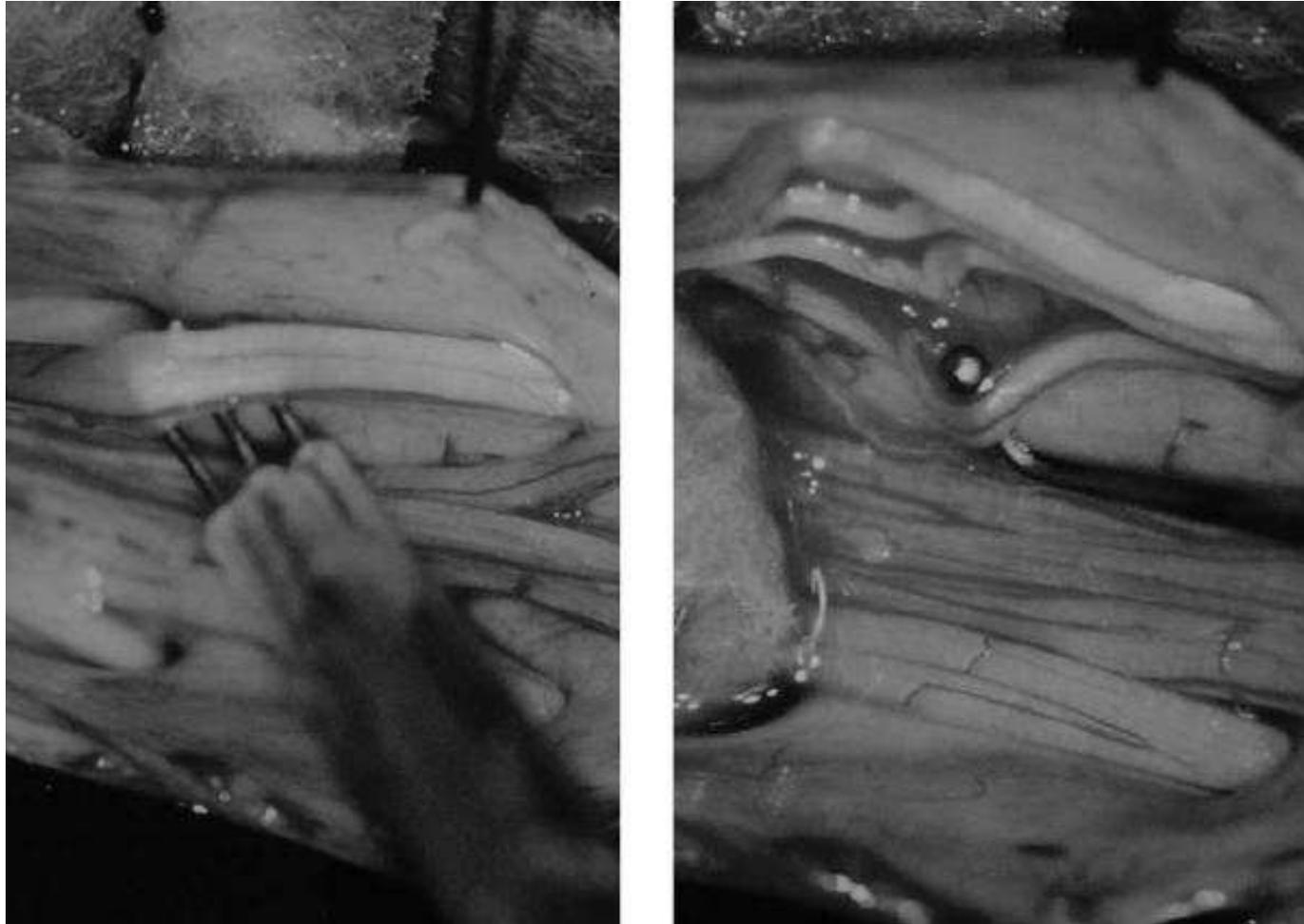


Figure 17. Identification et séparation des racines antérieures et postérieures.



Figure 18. Les racines antérieures sont insérées dans l'implant.



Figure 19. Radio postopératoire. On peut voir l'implant, composé des électrodes internes, des câbles, et du récepteur sous-cutané.

Annexe 4. Présentation proposée au comité de validation le 07 février 2014.

Modélisation médico-économique de deux stratégies thérapeutiques de prise en charge des troubles mictionnels chez le patient traumatisé de la moelle complet

Présentation et discussion du modèle de décision

Camille Morlière
07/02/2014

Plan

- 1) Introduction
 - a. Contexte médical
 - b. L'étude Brindley
- 2) Méthodes
 - a. Justification des choix faits pour l'analyse médico-économique
 - b. Justification du choix du type de modèle de décision
 - c. Définition des paramètres du modèle
 - d. Construction du modèle de décision
 - e. Valorisation des paramètres
- 3) Questions et discussion

Plan

- 1) Introduction
 - a. Contexte médical
 - b. L'étude Brindley
- 2) Méthodes
 - a. Justification des choix faits pour l'analyse médico-économique
 - b. Justification du choix du type de modèle de décision
 - c. Définition des paramètres du modèle
 - d. Construction du modèle de décision
 - e. Valorisation des paramètres
- 3) Questions et discussion

Contexte

- 80 à 90% des patients présentant une lésion médullaire sensitivomotrice complète après un traumatisme ne récupéreront pas
- Nombreux progrès ces dernières années: espérance de vie et qualité de vie considérablement augmentée
- Cependant: les troubles mictionnels restent une préoccupation majeure
 - Responsables de plus de 10% de la mortalité [1]
 - Forte morbidité: incontinence urinaire, infections urinaires, lithiases, reflux vésico-urétéral, insuffisance rénale

Physiopathologie des troubles mictionnels

- Conditions d'une miction complète et harmonieuse
 - En phase de remplissage: absence de contraction du détrusor
 - Lors de la miction: contraction coordonnée du détrusor avec la relaxation du sphincter vésical
- Chez environ 80% des traumatisés de la moelle complet: développement d'une vessie neurogène
 - Hyperactivité vésicale: contraction incontrôlée et involontaire du détrusor → mictions « réflexes »
 - +/- dyssynergie vésico-sphinctérienne: contraction non coordonnée du détrusor et du sphincter → miction partielle avec résidu post-mictionnel

Physiopathologie des troubles mictionnels

- Dégradation du haut appareil urinaire
 - Dilatation du haut appareil: le résidu post-mictionnel peut entraîner une augmentation chronique de la pression vésicale
 - Dilatation de la paroi vésicale: reflux vésico-urétéral, augmentation du risque infectieux
- Apparition de complications: infections urinaires, reflux vésico-urétéral, lithiases urinaires et vésicales, insuffisance rénale à long terme...
- Le maintien d'une pression vésicale basse est l'élément pronostic majeur dans la prise en charge

Prise en charge thérapeutique (1/2)

- Objectifs
 - Maintien de la continence urinaire
 - Maintien de l'autonomie et du confort du patient
 - Eviter l'infection génitale et du haut appareil
- Traitement médical de référence
 - Vidange de la vessie par sondage intermittent ou par miction réflexe
 - Association d'anticholinergiques

Prise en charge thérapeutique (2/2)

- En cas d'échec du traitement de référence: chirurgie urologique
 - Sphinctérotomie
 - Dérivation urinaire non continente
 - Dérivation urinaire continente
- Autre option thérapeutique: pose du dispositif Brindley, neurostimulateur des racines sacrées antérieures, associé à une rhizotomie sacrée postérieure
 - Rétablissement d'une continence avec résidus post mictionnels bas
 - Excellents résultats

Plan

1) Introduction

- a. Contexte médical
- b. L'étude Brindley

2) Méthodes

- a. Justification des choix faits pour l'analyse médico-économique
- b. Justification du choix du type de modèle de décision
- c. Définition des paramètres du modèle
- d. Construction du modèle de décision
- e. Valorisation des paramètres

3) Questions et discussion

L' étude Brindley (1/2)

- Mise en place en 2004 par le Pr JR Vignes en collaboration avec l'USMR et l'ISPED
- Etude de cohorte multicentrique comparant en parallèle deux stratégies de prise en charge
 - Traitement médical de référence
 - Technique Brindley
- Objectif: estimer le ratio coût-efficacité du neurostimulateur Brindley en comparaison à la prise en charge de référence
- Nombre de patients inclus au total: 50 (25 dans les deux bras)

L' étude Brindley (2/2)

- Le neurostimulateur Brindley était plus efficace que le traitement médical de référence au 12^e mois
 - 60% des patients (n=15) avaient une miction complète contre 3 (12%) chez les patients ayant reçu le traitement de référence (p<0.001).
- Le neurostimulateur Brindley était plus coûteux
 - Principalement lié à la pose de l'appareil
 - Mais le coût de la cathétérisation urinaire était 60% inférieur chez les patients avec le neurostimulateur Brindley
- Ratio coût-efficacité non ajusté: 70917€ par patient supplémentaire présentant une miction complète et volontaire
- Point fort de l'étude: estimation des coûts lors de la 1^e année de traitement

Définition du problème et des objectifs

- Principale limite de l' étude Brindley: horizon temporel limité à 12 mois
- On peut s'attendre à une diminution des coûts significative après la première année, contrairement au traitement de référence
- Avec un horizon temporel plus lointain, un amortissement de la technique Brindley pourrait être attendu
- Dans ce contexte, réalisation d'une modélisation médico-économique

Objectifs de l'étude

- Estimer le ratio coût-résultat du neurostimulateur Brindley
 - En comparaison au traitement médical de référence
 - Chez des patients porteurs d'une vessie neurogène avec incontinence et/ou risque sur le haut appareil urinaire
 - Après une lésion médullaire supra-sacrée complète stabilisée
 - L'horizon temporel de l'étude sera plus large que celui de l'étude Brindley
- Déterminer les priorités de recherche dans le domaine de la prise en charge des troubles urinaires chez les patients traumatisés complets de la moelle.

Plan

- 1) Introduction
 - a. Contexte médical
 - b. L'étude Brindley
- 2) Méthodes
 - a. Justification des choix faits pour l'analyse médico-économique
 - b. Justification du choix du type de modèle de décision
 - c. Définition des paramètres du modèle
 - d. Construction du modèle de décision
 - e. Valorisation des paramètres
- 3) Questions et discussion

Définition du problème de décision et des choix pour l'analyse

- Problème de décision
 - Identique à Brindley: choix entre deux thérapeutiques, le traitement médical de référence et la pose du neurostimulateur Brindley
 - Patients traumatisés complets de la moelle
 - Choix basé sur un critère médico-économique: ratio coût-résultat
 - Horizon temporel à long terme
- Choix faits pour l'analyse médico-économique
 - En accord avec les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) et de l'International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) en matière de construction d'un modèle médico-économique [2,3]
 - Définition de plusieurs paramètres généraux communs à toute évaluation médico-économique

Choix de la méthode d'évaluation économique (1/2)

- Méthodes de référence: analyse coût-utilité et analyse coût-efficacité
- Hypothèse d'analyse: la technique Brindley permet l'amélioration du bien-être des patients en améliorant leur fonction urinaire
- Les QALYs (Quality Adjusted Life-Years) ont été choisis comme critère de résultat
 - Critère satisfaisant lorsque que l'on souhaite maximiser le bien-être d'une population cible [4]

Choix de la méthode d'évaluation économique (2/2)

- Un QALY place un poids (le bien-être) sur une période de temps (nombre d'années)
 - Calcul: multiplication des deux facteurs
 - Ex: patient vivant pendant 4 ans avec un bien-être évalué à 0,75 → $4 \times 0,75 = 3$ QALYs
 - Année passée dans un parfait bien-être pondérée à 1
 - Année passée dans un état de bien-être plus limité pondérée par une valeur inférieure à 1
 - Patient décédé: pondéré à 0
 - La combinaison des QALYs et des coûts des stratégies de prise en charge comparées permet le calcul d'un ratio coût-utilité
- Méthode d'analyse: coût-utilité

Choix du type de modèle de décision

- En l'absence d'interaction entre les individus, les deux modèles les plus utilisés sont l'arbre décisionnel et le modèle de Markov [5]
- Nécessités pour le modèle: incorporation du temps et d'événements répétés
 - L'arbre décisionnel assume implicitement que tous les événements se déroulent au même moment
 - Le modèle de Markov permet une meilleure incorporation du temps et a donc été choisi

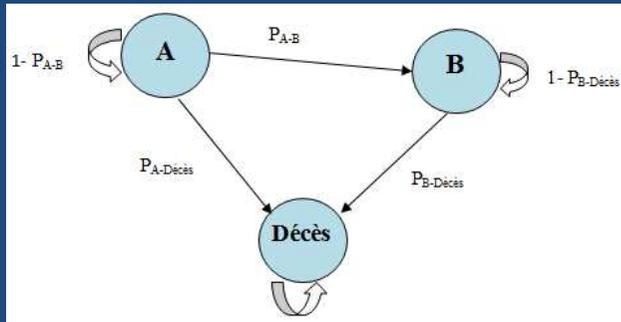
Plan

- 1) Introduction
 - a. Contexte médical
 - b. L'étude Brindley
- 2) Méthodes
 - a. Justification des choix faits pour l'analyse médico-économique
 - b. Justification du choix du type de modèle de décision
 - c. Définition des paramètres du modèle
 - d. Construction du modèle de décision
 - e. Valorisation des paramètres
- 3) Questions et discussion

Caractéristiques des modèles de Markov (1/2)

- Les patients transitent dans un ensemble d'états de santé, reflétant l'évolution de la maladie
 - Exhaustifs et mutuellement exclusifs
 - A n'importe quel moment, les individus sont dans un des états de santé définis
 - Transit selon une probabilité de transition
 - Transitions irréversibles vers un état de santé dit absorbant (généralement le décès)
- À chaque état de santé est attribué
 - Un coût : le passage d'un état à l'autre entraîne la production de coûts supplémentaires
 - Une efficacité : définie ici comme des QALYs

Exemple-type



Choix de la perspective

- La perspective choisie est celle de l'Assurance Maladie car
 - L'étude Brindley a été analysée dans la perspective de l'Assurance Maladie
 - Une partie des coûts utilisés dans le modèle sera issue de l'étude Brindley

Choix de la population d'analyse

- Population incluse dans l'étude Brindley
 - Patients porteurs d'une lésion médullaire thoraco-lombaire complète (paraplégie ou tétraplégie) suite à un traumatisme externe
 - Patients en phase de paralysie spastique (soit environ un an après le traumatisme)
 - Patients porteurs d'une vessie neurogène avec incontinence urinaire
 - Âge > 18 ans

Choix des interventions à comparer (1/2)

- Deux interventions
 - Un traitement médical « de référence »
 - L'implantation du neurostimulateur Brindley
- Une revue en profondeur de la prise en charge médicale et thérapeutique des patients dans le contexte français a été faite
 - Revue de la littérature
 - Consultations avec le Pr JR Vignes

Choix des interventions à comparer (2/2)

- Le traitement de référence est le traitement administré aux patients dans le contexte français
 - Le sondage intermittent OU
 - La vidange réflexe
 - +/- associé aux anticholinergiques
- Ne font pas partie du traitement médical de référence
 - Le sondage à demeure : il n'est quasiment plus administré, car associé à de nombreuses complications [6,7]
 - L'injection de toxine botulique : peu utilisée dans le contexte français

Choix de l'horizon temporel

- Deux objectifs à remplir
 - Etre suffisamment long pour intégrer l'ensemble des différentiels de coût et d'efficacité attendus
 - Rester pertinent dans un contexte d'évolution rapide des traitements urologiques et des techniques de régénération de la moelle épinière
 - Pas d'évolution radicale de ces traitements dans les 10 prochaines années
 - Mais plus incertain dans 15 ou 20 ans [8]
- Projection à 10 ans du modèle

Plan

- 1) Introduction
 - a. Contexte médical
 - b. L'étude Brindley
- 2) Méthodes
 - a. Justification des choix faits pour l'analyse médico-économique
 - b. Justification du choix du type de modèle de décision
 - c. Définition des paramètres du modèle
 - d. Construction du modèle de décision
 - e. Valorisation des paramètres
- 3) Questions et discussion

Définition des paramètres du modèle

- Probabilités de transition d'un état à un autre
 - Calculées à partir du taux d'incidence
- Coûts associés aux différents états de santé
- Résultats définis sous forme de QALYs, calculés à partir de scores d'utilité au questionnaire SF-36
- Efficacité des traitements sur les troubles urinaires
- Nombre de patients dans la cohorte
- Age de départ des patients de la cohorte
- Taux de mortalité annuel de la cohorte

Plan

- 1) Introduction
 - a. Contexte médical
 - b. L'étude Brindley
- 2) Méthodes
 - a. Justification des choix faits pour l'analyse médico-économique
 - b. Justification du choix du type de modèle de décision
 - c. Définition des paramètres du modèle
 - d. Construction du modèle de décision
 - e. Valorisation des paramètres
- 3) Questions et discussion

Construction des états de santé irréversibles

- En consultation avec le Pr JR Vignes (01/2013)
- Parcours de prise en charge habituelle reconstitué
 - Développement de troubles mictionnels dès la phase spastique
 - Dans un 1^{er} temps: traitement de référence
 - Si inefficace: apparition de complications
 - Dans un 2^{ème} temps: chirurgie urologique
 - Dernier recours existant et irréversible
- Existence de 3 états de santé irréversibles: l'état « basal », l'état « chirurgie urologique », l'état « décès »
- Création d'un stade « tunnel » pour la 1^{ère} année de chirurgie urologique
 - Prise en compte du coût de la chirurgie

Construction d'états de santé réversibles

- Nécessité de prendre en compte les complications réversibles des troubles mictionnels
 - Pas d'impact significatif sur les QALY
 - Seuls leurs coûts seront pris en compte
 - Complications nécessitant une hospitalisation
- Intégration au sein des états de santé irréversibles
- Exemple: possibilité d'intégrer l'occurrence de lithiases si
 - Réversibles au sein d'un seul cycle
 - N'impacte pas l'état de santé du patient à long terme (retour à la normale)
 - Traitement nécessitant une hospitalisation

Infections urinaires

- Fréquentes mais
 - Pas d'hospitalisation dans la majorité des cas
 - Traitement médicamenteux uniquement
- Pas intégré dans le modèle

Reflux vésico-urétéral

- Remplit les conditions nécessaires
- Mais
 - Majorité des cas : traitement médical suffisant
 - Reflux persistant: traitement chirurgical nécessaire
 - Pris en compte dans l' état de santé correspondant

→ Inclusion dans le modèle dans l'état de santé chirurgie urologique

Cancer de la vessie

- Apparition des cancers de la vessie dans la population d'intérêt après 10 ans [9]
 - Horizon temporel de l' étude de 10 ans

→ Pas intégré dans le modèle

Lithiases urinaires et vésicales

- Remplit les conditions nécessaires
 - Traitement curatif rapide permettant retour a la stabilité
 - Retour à l'état de santé antérieur après traitement
- Nécessité d'une hospitalisation pour lithotritie extracorporelle ou endoscopie

→ Retenues dans le modèle final

Syringomyélie

- L'inclusion de ce paramètre a été débattu mais il ne fait pas partie des complications urinaires

→ Pas intégré dans le modèle

Pannes du stimulateur Brindley

- Trois types
 - Pannes de récepteur
 - Pannes de transmetteur
 - Rupture de câble
 - Remplit les conditions nécessaires
 - Prise en charge rapide nécessitant une hospitalisation pour remplacement de l'électrode de stimulation ou du stimulateur complet
- Retenues dans le modèle final

Hypothèses supplémentaires (1/2)

- Pour le bras Brindley: le traitement n'a pas un taux d'efficacité à 100%
 - Patients en succès: miction complète possible à l'aide du stimulateur
 - Patients en échec: miction complète non possible
- Les patients du groupe Brindley en succès sont assimilables à des patients traumatisés de la moelle complets n'ayant pas de troubles mictionnels
 - Retour à une continence et donc à une absence de troubles mictionnels
 - Absence de complications réversibles autres que les pannes du stimulateur

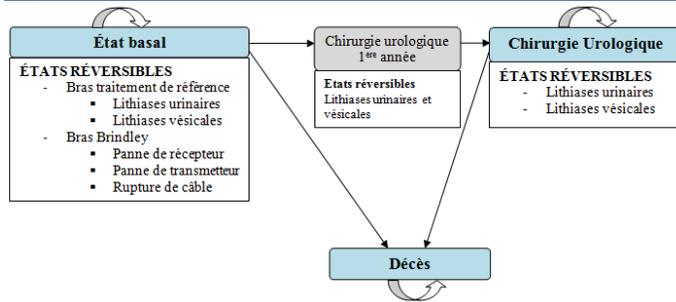
Hypothèses supplémentaires (2/2)

- Les patients Brindley en échec sont considérés comme les patients pris en charge dans le groupe de référence
 - Mêmes probabilités de transition vers chirurgie et décès
 - Même QALYs
 - Mêmes coûts
- Chirurgie urologique dans le bras Brindley (succès)
 - Seule la sphinctérotomie sera considérée
 - QALYs: identiques aux patients de l'état basal

Bilan des complications réversibles

- Etat basal
 - Pour les patients dans le bras de référence et les patients du bras Brindley en échec
 - Lithiases urinaires
 - Lithiases vésicales
 - Pour les patients du bras Brindley en succès
 - Panne de récepteur, panne de transmetteur, rupture de câble
- Chirurgie urologique (deux bras)
 - Lithiases urinaires
 - Lithiases vésicales

Modèle final



Longueur des cycles

- Excel induit une surestimation de la différence de coût et de résultat car les transitions ont lieu en début de cycle
 - Cycle de 6 mois: court mais plus précis
 - Cycle de un an: retenu mais imprécis, une « correction de demi-cycle » est nécessaire
 - Méthode du « Cycle tree » décrite par Naimark [10]
 - Cycle de plus d'un an : non optimal

Distribution de départ de la cohorte

- Les patients de la cohorte commencent leur parcours dans l'état basal
 - Aucune chirurgie urologique lors de la 1^{ère} année de suivi
- La première année est celle observée dans l'étude Brindley en termes de coûts

Règle de terminaison de l'analyse

- Arrêt après 10 cycles de un an
 - L'analyse ne sera pas faite jusqu'au décès de la cohorte entière
 - L'incertitude existant dans l'évolution des traitements après 10 ans justifie un arrêt après 10 cycles

Plan

- 1) Introduction
 - a. Contexte médical
 - b. L'étude Brindley
- 2) Méthodes
 - a. Justification des choix faits pour l'analyse médico-économique
 - b. Justification du choix du type de modèle de décision
 - c. Définition des paramètres du modèle
 - d. Construction du modèle de décision
 - e. Valorisation des paramètres
- 3) Questions et discussion

Valorisation des probabilités de transition et de l'utilité

- Recherche bibliographique sur Medline et Scopus
 - Les mots clés utilisés étaient "spinal cord injuries"[MeSH Terms] et "urinary bladder, neurogenic"[MeSH Terms]
 - Autres paramètres
 - Date de publication entre le 1^{er} janvier 1980 et le 31 mars 2013
 - Langue anglaise, française ou espagnole
 - Étude sur des humains

Calcul des paramètres

- Une extraction brute des données des articles sélectionnés a été faite et les paramètres ont été calculés
- Une méthode de méta-analyse a été utilisée pour combiner plusieurs estimations d'un même paramètre
 - Méthode de pondération par l'inverse de la variance
- Taux de mortalité extraits d'un article de DeVivo (2012)
 - Fournit le pourcentage de décès annuel par âge et par sévérité du traumatisme

Valorisation des coûts (1/2)

- Bras de référence – Etat basal
 - Consommables: coût total moyen évalué par l'étude Brindley (8762€)
 - Hospitalisations pour complications réversibles: simulation de séjours chez des patients para- ou tétraplégiques: utilisation des actes CCAM pour retrouver les GHS associés aux hospitalisations liées aux états réversibles (lithiases urinaires et vésicales)
- Bras Brindley – Etat basal
 - Consommables: coût total moyen évalué par l'étude Brindley (8762€) auquel on soustrait le coût du matériel de cathétérisation (4989€), devenu inutile
 - Hospitalisations pour complications réversibles : idem: utilisation des codes CCAM pour retrouver les GHS pertinents (pannes du stimulateur)

Valorisation des coûts (2/2)

- Deux bras de traitement – Chirurgie urologique
 - Consommables: utilisation de matériel de cathétérisation, de stomie, etc. Coûts identiques aux patients recevant le traitement de référence – état basal: 8762€ par an
 - Hospitalisations: utilisation des codes CCAM pour retrouver les GHS pertinents (lithiases urinaires et vésicales)
 - Coût de la chirurgie urologique: identification des GHS a partir des codes CCAM pour les 3 types de chirurgie

Plan

- 1) Introduction
 - a. Contexte médical
 - b. L'étude Brindley
- 2) Méthodes
 - a. Justification des choix faits pour l'analyse médico-économique
 - b. Justification du choix du type de modèle de décision
 - c. Définition des paramètres du modèle
 - d. Construction du modèle de décision
 - e. Valorisation des paramètres
- 3) Questions et discussion

Traitement de référence

- Choix du traitement de référence : volonté de coller au « contexte français »
 - Le traitement de référence est-il approprié au « contexte français » ?
 - Y a-t-il une différence dans les choix thérapeutiques entre le CHU de Bordeaux et la France dans son contexte général?
- Injection de toxine botulique
 - Est-ce le bon choix de ne pas la prendre en compte dans le traitement de référence?

Etats de santé

- Sont-ils pertinents?
- Sont-ils exhaustifs?
- Les choix faits concernant les états de santé réversibles vous semblent-ils pertinents ?

Autres commentaires?

Bibliographie

1. Lidal, I.B., et al., *Mortality after spinal cord injury in Norway*. J Rehabil Med, 2007. **39**(2): p. 145-51.
2. HAS, *Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS*, 2011, HAS.
3. Roberts, M., et al., *Conceptualizing a model: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-2*. Med Decis Making, 2012. **32**(5): p. 678-89.
4. Weinstein, M.C., G. Torrance, and A. McGuire, *QALYs: the basics*. Value Health, 2009. **12 Suppl 1**: p. S5-9.
5. Barton, P., S. Bryan, and S. Robinson, *Modelling in the economic evaluation of health care: selecting the appropriate approach*. J Health Serv Res Policy, 2004. **9**(2): p. 110-8.
6. Weld, K.J. and R.R. Dmochowski, *Effect of bladder management on urological complications in spinal cord injured patients*. J Urol, 2000. **163**(3): p. 768-72.
7. Groah, S.L., et al., *Excess risk of bladder cancer in spinal cord injury: evidence for an association between indwelling catheter use and bladder cancer*. Arch Phys Med Rehabil, 2002. **83**(3): p. 346-51.
8. Lonjon, N., et al., *[Acute traumatic spinal cord injuries: Epidemiology and prospects]*. Neurochirurgie, 2012. **58**(5): p. 293-9.
9. Navon, J.D., et al., *Screening cystoscopy and survival of spinal cord injured patients with squamous cell cancer of the bladder*. Journal of Urology, 1997. **157**(6): p. 2109-2111.
10. Naimark, D.M., N.N. Kabboul, and M.D. Krahn, *The half-cycle correction revisited: redemption of a kludge*. Med Decis Making, 2013. **33**(7): p. 961-70.

