



HAL
open science

Évaluation médico-économique d'une thérapie génique dans la prise en charge des troubles mictionnels dans les lésions médullaires d'étiologie traumatique

Nathanaël Kaboré

► **To cite this version:**

Nathanaël Kaboré. Évaluation médico-économique d'une thérapie génique dans la prise en charge des troubles mictionnels dans les lésions médullaires d'étiologie traumatique. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01651970

HAL Id: dumas-01651970

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01651970>

Submitted on 29 Nov 2017

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 de Bordeaux
U.F.R DES SCIENCES MEDICALES
Année 2017 – N° 3141

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Le 02 octobre 2017

Par Nathanaël Kaboré

**Evaluation médico-économique d'une thérapie génique dans la prise
en charge des troubles mictionnels dans les lésions médullaires
d'étiologie traumatique**

Directeur de thèse : Dr Antoine Bénard

Jury de thèse

Pr Roger Salamon	Président
Pr Pierre Denys	Juge
Pr François Giuliano	Juge
Pr Jean-Rodolphe Vignes	Juge
Pr Jérôme Wittwer	Rapporteur

Table des matières

LISTE DES ABBREVIATIONS	4
RESUME	5
1. INTRODUCTION	6
1.1 Physiopathologie de la vessie neurologique	6
1.2 Etiologie de la vessie neurologique	8
1.3 Epidémiologie et tendance.....	10
1.4 Prise en charge actuelle.....	10
1.5 Limites des thérapeutiques actuelles.....	12
2. LA THERAPIE GENIQUE ELPIS.....	14
3. METHODES	15
3.1 Questions de recherche et hypothèses.....	15
3.2 Objectifs.....	15
3.3 Analyse médico-économique	16
3.3.1 Méthodes d'évaluation	16
3.3.2 Perspective	16
3.3.3 Populations d'étude	17
3.3.4 Interventions comparées	17
3.3.5 Horizon temporel	18
3.3.6 Taux d'actualisation	18
3.4 Choix du modèle de décision.....	18
3.4.1 Construction du modèle.....	20
3.4.2 Etats de santé	20
3.4.3 Cycles.....	27
3.5 Valorisation des paramètres du modèle de Markov.....	27
3.5.1 Coûts.....	27
3.5.2 Probabilité de transition	29
3.5.3 Utilités	29
3.6 Estimation centrale.....	30
3.7 Analyse probabiliste	30
3.7.1 Plan coût efficacité	32

3.7.2	Courbe d'acceptabilité	33
3.8	Analyse de scénarios	33
4.	RESULTATS.....	35
4.1	Valorisation des paramètres du modèle	35
4.1.1	Coûts.....	35
4.1.2	Probabilité de transition	40
4.1.3	Utilités	41
4.1.4	Bilan des paramètres du modèle	41
4.2	Estimation centrale du ratio coût-utilité	44
4.3	Analyse probabiliste	44
5.	DISCUSSION	50
5.1	Limites de l'étude	50
5.2	Points forts de l'étude	52
5.3	Perspectives.....	52
6.	CONCLUSION	55
	LISTE DES FIGURES.....	59
	LISTE DES FIGURES.....	60
	LISTE DES ANNEXES.....	61
	ANNEXES.....	62

LISTE DES ABBREVIATIONS

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CT	Commission de la Transparence
CEPS	Comité Economique des Produits de Santé
CEESP	Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique
EMA	European Medicines Agency
ENC	Echelle Nationale des Coûts à méthodologie Commune
EVPI	Expected Value of Perfect Information
GHM	Groupe Homogène de Malades
GHS	Groupe Homogènes de Séjour
HAS	Haute Autorité de Santé
ISPED	Institut de Santé Publique, d'Epidémiologie et de Développement
ISPOR	International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research
MCO	Médecine, Chirurgie, Obstétrique
PIB	Produit Intérieur Brut
PMSI	Programme de Médicalisation du Système d'Information
QALYs	Quality Adjusted Life-Years
RCU	Ratio Coût-Utilité
SNIIRAM	Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie
SMR	Service Médical Rendu
UNCAM	Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie

RESUME

Introduction

La vessie neurologique est une séquelle retrouvée dans la grande majorité des lésions traumatiques médullaires. La prise en charge dans l'immense majorité des cas repose sur l'association d'un traitement pharmacologique ou chirurgical avec des vidanges vésicales pluriquotidiennes ou sur la neurostimulation des racines sacrées antérieures après rhizotomie sacrée postérieure. Une option thérapeutique, la thérapie génique ELPIS permettrait d'éviter les effets secondaires du traitement pharmacologique et de s'affranchir des sondages vésicaux tout en améliorant l'efficacité clinique. L'objectif de la présente étude était d'estimer le ratio coût-utilité (RCU) de la thérapie ELPIS comparativement aux stratégies de prise en charge actuelle.

Méthodes

Un modèle coût-utilité a été élaboré. Nous avons réalisé un modèle de Markov sur un horizon temporel de 10 ans, avec des cycles de 1 an et un taux d'actualisation de 4 % en adoptant la perspective de l'Assurance Maladie française. Les paramètres d'efficacité, d'utilité, de probabilité de transition des stratégies de prise en charge actuelle ont été valorisés à partir des données de la littérature. Les coûts ont été estimés à partir de l'Echelle Nationale de Coûts et des données de la littérature. Les paramètres de la thérapie ELPIS ont été établis à partir d'avis d'experts. Une analyse probabiliste et des analyses de scénarios ont été réalisées pour prendre en compte l'incertitude sur la valeur des paramètres du modèle.

Résultats

Avec un gain en QALY de 2 153,99 et un différentiel de coûts de -10 982 172,98 €, le RCU de la thérapie ELPIS était de -5 098,52 € par QALY gagné comparativement à la stratégie thérapeutique de référence (anticholinergiques, toxine botulique et entérocystoplastie). Avec un gain en QALY de 489,53 € et un différentiel de coûts de -18 757 674 €, le RCU de la thérapie ELPIS était de -38 317,83 par QALY gagné comparativement à la technique de Brindley. Pour un ratio d'efficacité à 30 000 €, la probabilité que la thérapie ELPIS soit efficace par rapport à la stratégie de référence était de 99,7 %. Elle était de 90,8 % comparativement à la technique de Brindley.

Conclusion

La thérapie ELPIS est moins coûteuse et plus efficace. L'étude montre que la thérapie ELPIS est coût-utile à un seuil de 30 000 €. Elle permettrait à l'Assurance Maladie de faire des économies, tout en améliorant le bien-être des personnes atteintes de troubles mictionnels suite à un traumatisme médullaire.

1. INTRODUCTION

1.1 Physiopathologie de la vessie neurologique

Le fonctionnement physiologique de l'appareil urinaire associe un stockage d'un volume adéquat d'urine à basse pression sans fuites et sans reflux, à une vidange volontaire et complète. Pour ce faire, il faut un fonctionnement harmonieux et une intégrité des structures urologiques (muscle vésical, sphincter urétral lisse ou col et sphincter urétral strié) et des structures neurologiques périphériques et centrales intactes. La miction ou vidange vésicale est un réflexe sous contrôle partiel de la volonté.

L'excrétion rénale est continue alors que la vidange vésicale est discontinue. Pendant la phase de remplissage ou phase de continence, le détrusor ou muscle vésical est détendu permettant un remplissage passif du réservoir vésical par les urines en provenance des reins. Le besoin d'uriner survient quand la vessie, qui peut contenir 300 à 600 ml d'urines, atteint un certain volume de remplissage qui est variable d'une personne à une autre.

Le détrusor est sous la dépendance du système parasympathique sacré via les plexus et les nerfs pelviens. Le médiateur chimique est l'acétylcholine via des récepteurs muscariniques présents sur le détrusor (Figure 1).

La phase mictionnelle ou vidange vésicale, qui est volontaire et de courte durée, est la résultante de la contraction involontaire du muscle vésical associée à l'ouverture volontaire du sphincter strié de l'urètre. Cette phase est suivie d'un retour à la phase de continence, avec restauration du tonus sphinctérien et mise au repos du détrusor.

La contraction du sphincter strié est sous le contrôle de la volonté, grâce au faisceau cortico-spinal avec un relais dans les cornes antérieures de la moelle sacrée (noyau d'Onulf) prolongée par le nerf pudendal (Figure 2). La contraction du sphincter lisse est sous la dépendance du système nerveux autonome orthosympathique. Ce contingent sympathique a son origine dans la moelle dorsolombaire (D10-L2) via le plexus hypogastrique.

Il existe donc en permanence une coordination vésico-sphinctérienne par une balance entre les systèmes orthosympathique et parasympathique. Cette synergie vésico-sphinctérienne est un réflexe à point de départ périnéal et sous le contrôle du centre mictionnel protubérantiel. La vidange vésicale ou miction est donc une réponse physiologique au remplissage vésical par les urines sécrétées continuellement par les reins. Il s'agit donc d'un réflexe complexe, dont la commande est organisée au niveau de la moelle épinière sous contrôle cérébral, qui s'installe dans les premières années de la vie (acquisition de la propreté par les jeunes) (Figure 1).

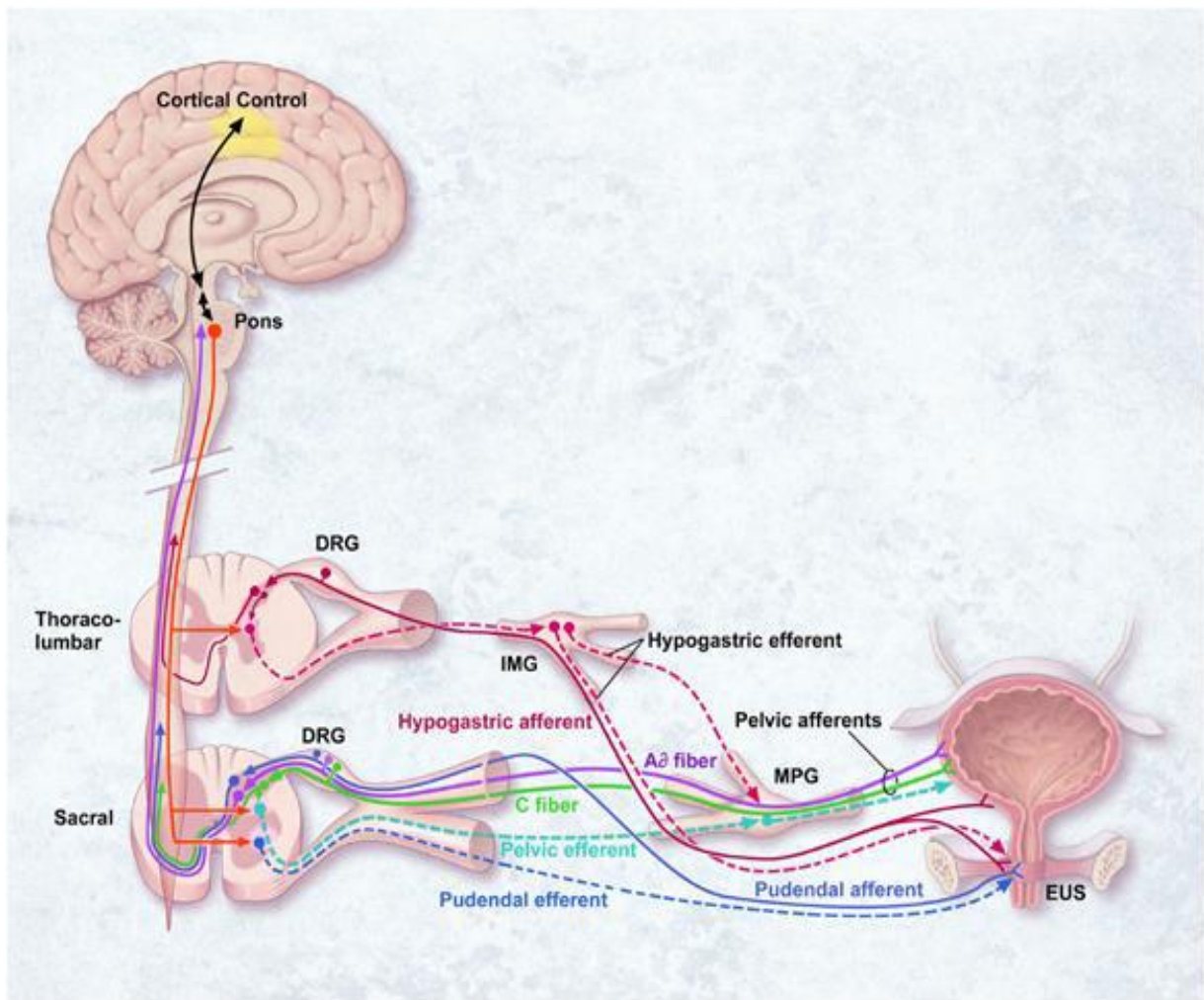


Figure 1 - Contrôle neuronal de la vessie (miction et continence urinaire)

En résumé, les voies nerveuses responsables de ce réflexe, organisées en boucle, depuis la vessie vers la moelle épinière puis de retour jusqu'à la vessie, comprennent :

- Les afférences vésicales ou innervations sensibles de la vessie, avec des cellules nerveuses ou neurones qui prennent leur origine dans la vessie et qui rejoignent la moelle épinière principalement sacrée ou caudale via les racines sacrées postérieures S2 à S4. Ces neurones ont pour rôle d'informer les centres spinaux et cérébraux de l'état de réplétion ou remplissage de la vessie.
- Des centres spinaux qui commandent directement la vidange vésicale. L'activité de ces centres spinaux est contrôlée par les centres cérébraux de la miction par le biais de voies nerveuses ascendantes et descendantes.
- Les efférences vésicales qui transmettent les ordres moteurs de la moelle vers la vessie et le sphincter strié commandant la vidange intermittente de la vessie.

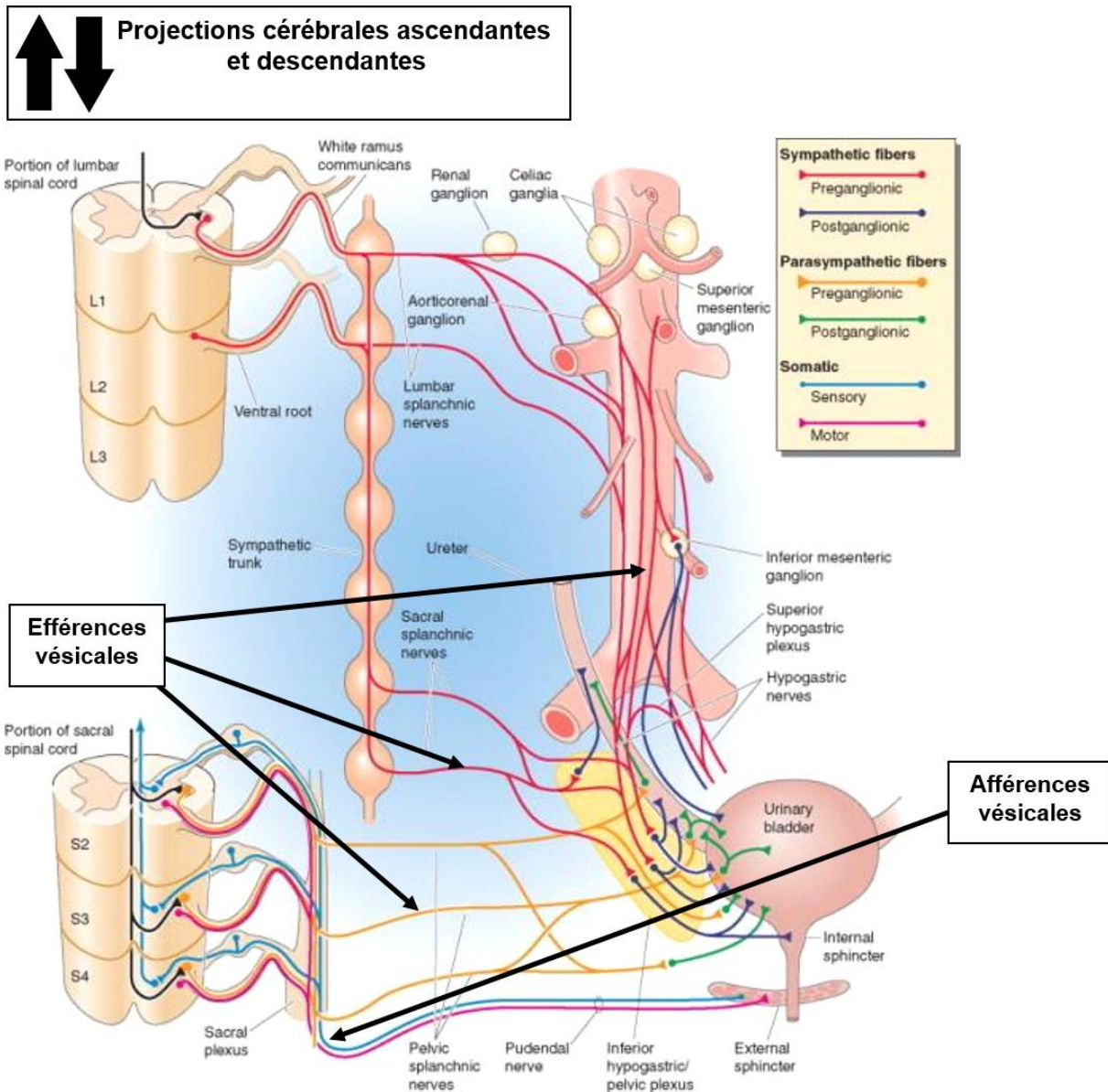


Figure 2 - Schéma de l'innervation vésicale

1.2 Etiologie de la vessie neurologique

La vessie neurologique est une conséquence des lésions médullaires qui peuvent être de différentes causes et pouvant se situer à différents niveaux de la moelle épinière. Dans ce cas, il existe une altération des fonctions du détrusor et du sphincter.

On distingue principalement deux types de lésions médullaires : traumatiques (accidents de la voie publique, chutes chez la personne âgée) et non traumatiques (infectieuses, congénitales, dégénératives ou encore tumorales).

De façon simplifiée, on catégorise les vessies neurologiques selon le niveau d'atteinte lésionnelle. La neurovessie dite périphérique ou syndrome de la queue de cheval, la neurovessie dite centrale ou lésion supra-sacrée et la neurovessie dite mixte ou atteinte du cône.

Dans la neuro vessie périphérique, la lésion intéresse les racines de la queue de cheval et/ou les centres sacrés. Il en résulte une interruption de l'arc réflexe sacré. Par conséquent, la lésion du centre parasympathique entraîne une hypoactivité (paralysie) du détrusor et du sphincter qui sont responsables de fuites d'effort sur vessie rétentionniste.

Pour ce qui concerne la neurovessie centrale, lorsque la phase initiale de la lésion médullaire apparaît, il y a une sidération des centres réflexes médullaires sub-lésionnels. En raison de la non-inhibition des centres parasympathiques par le centre mictionnel protubérantiel, il en résulte des contractions incontrôlées et anarchiques non inhibées du détrusor. Cette phase de contraction incontrôlée du détrusor survient lors de la sortie de la phase de choc spinal définie par la réapparition des réflexes du cône médullaire.

- **Cette hyperactivité vésicale** est donc le premier élément pathologique qui est mis en évidence grâce à la cystomanométrie. L'hyperactivité vésicale est souvent associée à une **dyssynergie vésico-sphinctérienne** due à la disparition du contrôle du centre protubérantiel. Le détrusor et le sphincter se contractent et se relâchent de manière non coordonnée. L'absence de relaxation de l'appareil sphinctérien pendant la contraction du détrusor (dyssynergie vésico-sphinctérienne) constitue un obstacle fonctionnel à la vidange vésicale.

- Pour franchir cet obstacle, le détrusor développe un régime de hautes pressions intravésicales. Cela a de multiples conséquences : altérations de la paroi vésicale, résidus post mictionnels, dilatation des voies excrétrices supérieures, infections urinaires à répétitions, et reflux vésico-rénal. Ceci entraînant à long terme une dégradation de la fonction rénale, en l'absence de prise en charge adaptée.

Dans notre étude, nous nous intéressons à la vessie neurologique dite centrale et d'origine traumatique. En effet, la thérapie ELPIS serait indiquée initialement en cas d'hyperactivité vésicale ce qui n'est pas le cas pour les neurovessies périphériques ou mixtes.

La neurovessie mixte a des caractéristiques de la neurovessie centrale et de la neurovessie périphérique. C'est le cas, par exemple, des lésions du cône terminal.

Nous pouvons également classer en deux catégories les troubles vésico-sphinctériens survenant après lésion médullaire :

- L'incontinence urinaire due à l'hyperactivité vésicale avec des fuites urinaires
- La dysurie liée à une hypoactivité/hypocontractilité détrusorienne ou à la dyssynergie vésico-sphinctérienne (défaut de relaxation du sphincter strié urétral lors de la contraction détrusorienne).

1.3 Epidémiologie et tendance

A notre connaissance, seules deux études épidémiologiques françaises ont été réalisées sur les lésions médullaires traumatiques. Celle de Pierre Minaire (1) réalisée en 1970, ainsi que l'étude de Thierry Albert (2) en 2000. En France pour l'année 2000, l'incidence des lésions médullaires traumatiques était de 19,4 par million d'habitants soit 934 nouveaux cas par an. L'âge moyen des nouveaux blessés était de 38 ans. Les paraplégiques dans cette étude représentaient 46,6 % de la population, les tétraplégiques 43,3 % et les syndromes de la queue de cheval 10,1 %.

En termes d'étiologie, les accidents de circulation étaient la cause de 50 % des lésions médullaires traumatiques. On retrouvait ensuite les chutes accidentelles, et les accidents de sport (3). On note une tendance à la diminution des lésions secondaires aux accidents de la voie publique, au profit des étiologies par chutes liées au vieillissement de la population.

De la même manière, aux Etats-Unis, l'incidence des lésions chez les sujets de plus de 60 ans est passée de 4,6 % en 1970, à 13,5 % depuis 2005.

1.4 Prise en charge actuelle

Les deux principaux objectifs de prise en charge des neurovessies après lésion médullaire sont :

- La protection de la fonction rénale
Elle est réalisée en :
 - ✓ Maintenant les pressions vésicales basses lors du remplissage et de la miction
 - ✓ Evitant le reflux vésico-rénal
 - ✓ Diminuant les épisodes d'infection urinaires

- L'amélioration de la qualité de vie, en particulier avec la continence urinaire

La stratégie de prise en charge communément admise et formalisée entre autres par l'Hôpital Raymond Poincaré, est représentée dans l'algorithme ci-dessous (Figure 3).

Selon le niveau d'atteinte lésionnelle, on distingue les patients capables de réaliser eux-mêmes une vidange vésicale par sondage (autosondage) et les patients chez qui la vidange vésicale nécessite l'aide d'une tierce personne (hétérosondage). L'apport hydrique doit assurer une diurèse entre 1,5 et 2 litres par jour. Leur réalisation doit être pluriquotidienne (au moins 5 sondages par jour) et propre (nettoyage des mains à l'eau et au savon, sondes stériles à usage unique). On parle de sondages intermittents.

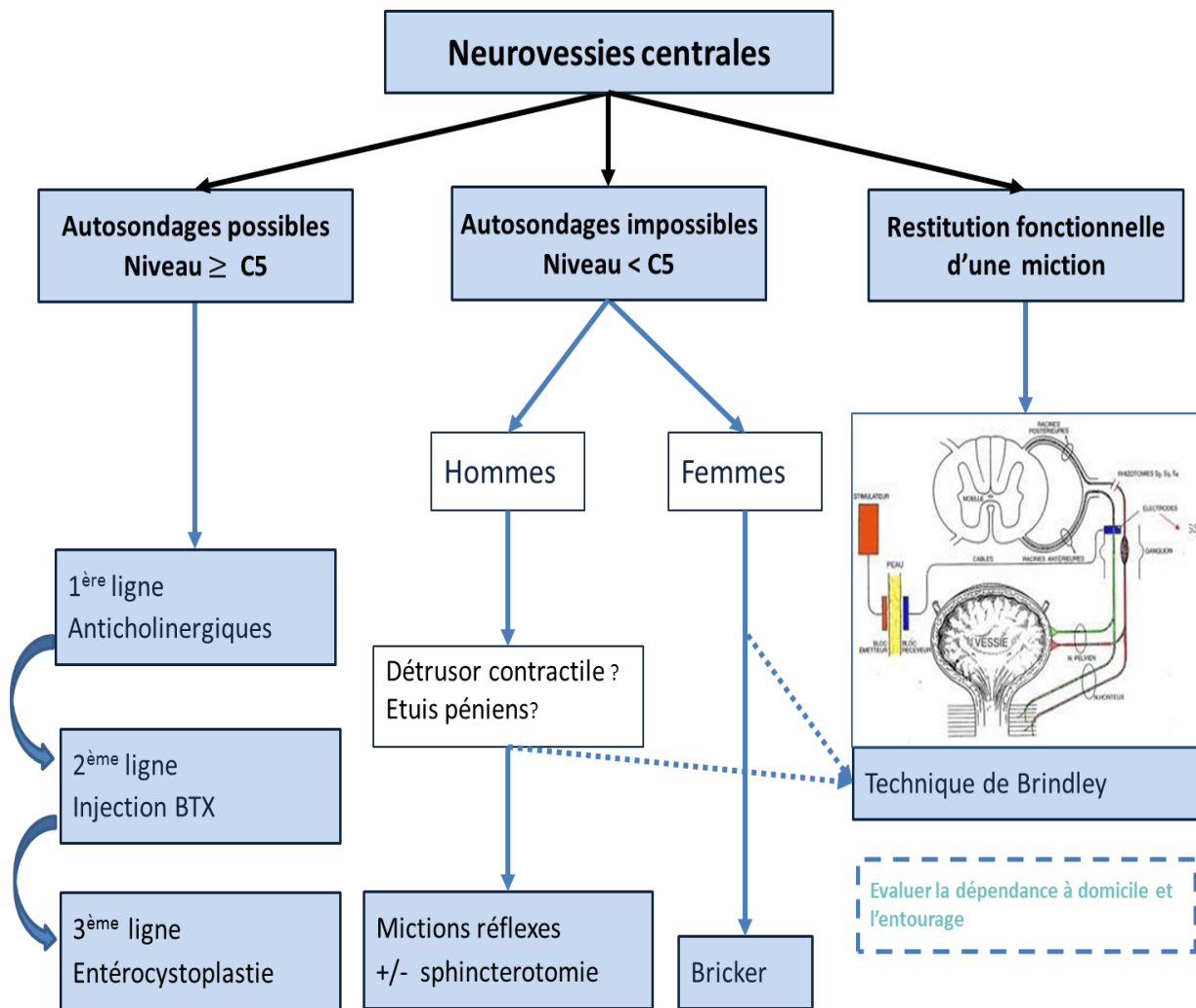


Figure 3 - Algorithme de prise en charge des troubles vésico-sphinctériens après lésion médullaire

1) Les parasympatholytiques ou anticholinergiques représentent le traitement de 1^{ère} intention de l'hyperactivité vésicale. Ils agissent en inhibant l'activité détrusorienne et majorent donc la rétention urinaire. Ainsi, les patients sont continents. En revanche, les anticholinergiques imposent la réalisation de sondages intermittents afin d'assurer la vidange pluriquotidienne de la vessie. En France, 4 molécules, le DITROPAN (oxybutynine), le CERIS (chlorure de trospium), le VESICARE (solifénacine) et le TOVIAZ (fésotérodine) ont une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans le traitement symptomatique de l'incontinence urinaire par impériosité et/ou de la pollakiurie et de l'impériosité urinaire chez les adultes avec hyperactivité vésicale.

2) En cas d'incontinence urinaire non contrôlée par un traitement anticholinergique, le traitement de 2^{ème} intention réside dans la réalisation sous endoscopie d'injections intradétrusorienne de toxine botulique (4) dans une structure spécialisée. La toxine botulique permet, en effet, de supprimer la transmission cholinergique du système parasympathique entraînant une désactivation du réflexe mictionnel normal. Son effet est transitoire et les

injections doivent être répétées en moyenne tous les 6 mois. Elles imposent également la réalisation de sondages intermittents afin d'assurer la vidange pluriquotidienne des urines.

3) En 3^{ème} intention, lorsque ces solutions conservatrices ont échoué ou sont refusées par le patient, des interventions chirurgicales lourdes telles que l'entérocystoplastie peuvent être proposées. L'intervention consiste à remplacer une partie de la vessie par un réservoir fait à partir d'intestin grêle. Ce système permet d'augmenter la capacité du réservoir vésical et d'annuler les contractions anarchiques du muscle vésical (par ablation d'une partie du muscle vésical), source de symptômes tels que les urgenturies, la pollakiurie et l'incontinence urinaire. Cette intervention est définitive et irréversible.

4) L'intervention de Brindley, technique éponyme proposée par Giles Brindley (5,6), constitue une alternative thérapeutique à la prise en charge de la vessie neurologique décrite ci-dessus. Il s'agit de réaliser une rhizotomie sacrée postérieure (section chirurgicale des racines sacrées postérieures) réalisant une dénervation afférente définitive de la vessie. Elle est associée à une stimulation électrique des racines sacrées antérieures, par l'implantation chirurgicale d'électrodes. Ces électrodes permettent le déclenchement de la miction par stimulation électrique à la demande du patient. Elle est indiquée en cas d'atteinte spinale complète.

5) Chez les patients où l'auto sondage s'avère impossible, deux techniques principales de prise en charge sont proposées.

- L'intervention de Bricker est indiquée chez les femmes tétraplégiques. C'est une dérivation urinaire cutanée non continente trans-iléale associée ou non à une cystectomie. Elle impose le port d'une poche cutanée.

- Chez les hommes, on peut insérer une prothèse à l'intérieur du sphincter (sphinctérotomie prothétique) et chez certains patients, une sphinctérotomie chirurgicale consistant à sectionner le sphincter urinaire. Cette intervention est définitive et irréversible.

1.5 Limites des thérapeutiques actuelles

1) Le Service Médical Rendu (SMR) par un médicament correspond à son intérêt notamment en fonction de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence (CT) de la Haute Autorité de Santé (HAS) évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant. En effet le taux de remboursement des médicaments par l'Assurance Maladie dépend du niveau de SMR :

- ✓ SMR important : remboursement à 65 %
- ✓ SMR modéré : remboursement à 30 %
- ✓ SMR faible : remboursement à 15 %
- ✓ "Insuffisant" : avis défavorable à l'inscription sur la liste de médicaments remboursables

D'après une synthèse de la HAS sur les anticholinergiques de 2013 (28), le SMR des spécialités DITROPAN, CERIS, VESICARE et TOVIAZ reste modéré dans le traitement symptomatique de l'incontinence urinaire par impériosité et/ou de la pollakiurie et de l'impériosité urinaire chez les patients adultes avec hyperactivité vésicale.

L'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR), apprécie le progrès par rapport aux traitements ou à la prise en charge existants. La CT évalue également l'ASMR. On distingue 5 niveaux d'ASMR, majeur, important, modéré, mineur et absence de progrès. Les spécialités CERIS, VESICARE et TOVIAZ apportent une ASMR mineure en termes de tolérance par rapport au DITROPAN. L'ASMR sert à fixer le prix des innovations thérapeutiques.

La HAS note dans cette synthèse que leur efficacité est modérée avec une fréquence de leurs effets indésirables atropiniques : bouche sèche, constipation, troubles de l'accommodation et troubles cognitifs, en particulier chez les personnes âgées. La HAS souligne également que les anticholinergiques restent le traitement médicamenteux de l'incontinence urinaire, bien que leur intérêt clinique est de pertinence limitée.

2) Les effets secondaires et/ou le manque d'efficacité des traitements médicamenteux sont responsables d'interruption de traitement. En 2002, l'étude de Diokno A. (7) a montré que plus de 25 % des patients interrompaient leur traitement anticholinergique au bout des 3 premiers mois en raison des effets secondaires et/ou du manque d'efficacité .

3) Le problème principal de la prise en charge de la vessie neurologique est représenté par la nécessité absolue des vidanges pluriquotidiennes. Les autosondages et plus encore les hétéro-sondages représentent une contrainte importante, responsables d'une perte d'autonomie supplémentaire chez les patients. Les principaux motifs d'insatisfaction retrouvés chez les patients sont : la nécessité du sondage intermittent (41,7 %), l'incontinence urinaire (25 %) et les infections urinaires récidivantes (16,7 %) (8).

4) L'intervention de Brindley est très peu utilisée (9) malgré une efficacité de longue durée démontrée (10). La lourdeur et la complexité de la rhizotomie sacrée postérieure et son caractère particulièrement délabrant en font une alternative thérapeutique très mal acceptée par les patients. En effet, les sections complètes des racines sacrées postérieures entraîneraient la disparition de réflexes résiduels, c'est-à-dire sexuels (érection, éjaculation) et de défécation ainsi que des possibles lésions cutanées de type escarres. La technique de Brindley n'est indiquée qu'en cas de lésion spinale complète. En cas de lésion spinale incomplète, une partie de la sensibilité du petit bassin persiste, il est alors exclu de la supprimer en pratiquant la section étendue des racines sacrées postérieures.

2. LA THERAPIE GENIQUE ELPIS

Compte tenu des limites de la prise en charge des troubles mictionnels chez les patients souffrant de vessie neurologique consécutive à une lésion spinale complète ou incomplète, d'origine traumatique supra-sacrée, la restauration de la continence urinaire avec des mictions sans sondage demeure un besoin médical non satisfait. Le développement d'un traitement efficace au long cours de la vessie neurologique permettant à la fois :

- une abolition des contractions vésicales anarchiques et donc la restauration de la continence urinaire (sans les effets indésirables des anticholinergiques) ;
- et une vidange vésicale volontaire (miction volontaire) sans autosondage ou hétérosondage représenterait un progrès thérapeutique majeur dans la prise en charge de la vessie neurologique.

Ce progrès s'avère majeur tant par la diminution des complications liées aux traitements pharmacologiques et aux sondages intermittents, que par le gain en autonomie pour les patients. La thérapie ELPIS permettrait d'atteindre cet objectif en réalisant :

1) Une dénervation non chirurgicale afférente hypersélective et non délabrante pour le reste de l'innervation sensitive du petit bassin et du périnée. En effet, la déafférentation vésicale hypersélective abolie le reflexe mictionnel et permet donc de diminuer les contractions non inhibées de la vessie, d'augmenter sa capacité et de retarder le besoin initial d'uriner nécessaire à la restauration de la continence urinaire. Cette méthode de dénervation est une thérapie génique consistant à l'utilisation d'un gène à action thérapeutique, ou d'acides nucléiques (ADN ou ARN) transportés dans les cellules du patient grâce à un vecteur viral. Elle ne sera pas décrite dans le cadre de cette thèse, en raison de la confidentialité de cette innovation thérapeutique qui n'est pas encore sur le marché.

2) La dénervation sera associée à la stimulation électrique des racines sacrées antérieures, par des électrodes implantées par technique mini-invasive sous cœlioscopie, afin d'assurer une vidange vésicale volontaire sans sondage.

La thérapie ELPIS est donc une combinaison d'un traitement médicamenteux et d'un dispositif médical. Elle s'adresse à l'ensemble des patients traités par anticholinergiques, ou par injection intravésicales de toxine botulique, ou par entérocytoplastie, ou encore par intervention de Brindley. Elle a pour objectif de devenir le traitement de première intention des troubles mictionnels de la vessie neurologique d'origine traumatique supra-sacrée, que la lésion médullaire soit complète ou incomplète. En 2011, Martens FM et Heesakkers JP (10) concluaient qu'une intervention alternative à la rhizotomie sacrée postérieure serait la bienvenue, si l'on souhaite que la technique de Brindley soit une option thérapeutique du futur.

3. METHODES

3.1 Questions de recherche et hypothèses

Notre question principale était de savoir si la thérapie ELPIS est coût-utile par rapport aux stratégies de prise en charge actuelle des troubles mictionnels de la vessie neurologique. Afin de répondre à cette question nous l'avons déclinée en deux parties :

- La thérapie ELPIS chez les patients blessés médullaires supra-sacrée d'origine traumatique est-elle coût-utile comparativement à la stratégie thérapeutique médicale de référence (anticholinergique +/- toxine botulique +/- entérocytoplastie)?

- La thérapie ELPIS chez les patients blessés médullaires supra-sacrée d'origine traumatique est-elle coût-utile comparativement à la technique de Brindley ?

Nous avons fait l'hypothèse que la thérapie ELPIS pourrait améliorer la qualité de vie des patients. En effet la thérapie ELPIS permettrait :

- De limiter les effets secondaires des anticholinergiques
- D'avoir une efficacité soutenue à long terme contrairement à la toxine botulique
- D'éviter les sondages intermittents pluriquotidiens
- D'éviter les interventions chirurgicales lourdes et délabrantes
- D'éviter la rhizotomie sacrée postérieure qui est une technique invasive
- De préserver les réflexes résiduels (érection, éjaculation) et de défécation

Pour ce qui concerne les coûts, nous faisons l'hypothèse, que la thérapie ELPIS serait moins coûteuse à long terme pour l'Assurance Maladie compte tenu de son efficacité (abandon des sondages intermittents pluriquotidiens, absence de complications telles que les infections urinaires, les lithiases vésicales et urinaires).

Au vu des hypothèses, l'efficacité de la thérapie ELPIS semble être très prometteuse. Nous avons donc réalisé à la fois une analyse probabiliste et une analyse de scénarios plutôt pessimistes, en raison principalement de l'incertitude qui réside sur le coût, l'efficacité et l'utilité associés à la thérapie génique.

3.2 Objectifs

L'objectif principal est d'estimer, du point de vue de l'Assurance Maladie, le ratio coût-utilité de la thérapie ELPIS comparativement aux stratégies actuelles de prise en charge des patients blessés médullaires.

Pour atteindre cet objectif, nous allons donc estimer le Ratio Coût-Utilité (RCU) de la thérapie ELPIS comparativement à la stratégie thérapeutique de référence d'une part et comparativement à la technique de Brindley d'autre part, sur un horizon temporel de 10 ans.

3.3 Analyse médico-économique

Les recommandations issues du guide méthodologique « Choix méthodologique pour l'évaluation économique à la HAS » (11) ont constitué le principal référentiel utilisé pour mener à bien notre travail.

3.3.1 Méthodes d'évaluation

L'analyse de type coût-utilité a été conduite selon les recommandations, la qualité de vie liée à la santé étant une conséquence importante des interventions comparées. En effet, notre principal critère de résultat en effet, est le QALY (Quality-Adjusted Life Years)

Un QALY est une unité de mesure de la durée de vie pondérée par la qualité de vie liée à la santé, cette dernière étant valorisée par un score de préférence.

En notant : C_1 = Coût total de la stratégie de référence

C_2 = Coût total de la thérapie ELPIS

E_1 = QALY total de la stratégie de référence

E_2 = QALY total de la stratégie ELPIS

On peut calculer le différentiel des coûts et des QALYs :

Soit $\Delta C = C_2 - C_1$ et $\Delta E = E_2 - E_1$

Le résultat de l'analyse coût-utilité est obtenu par la formule du ratio différentiel coût-utilité $RCU = \Delta C / \Delta E$. Ce résultat s'interprète comme le surcoût induit par la thérapie ELPIS pour une année de vie en parfaite santé supplémentaire par rapport à la stratégie de référence.

3.3.2 Perspective

Selon le point de vue utilisé, les coûts identifiés peuvent varier. Il existe plusieurs perspectives : patient, établissement de santé, Assurance Maladie et société. Un coût ne peut être défini que si l'on opère un choix sur le point de vue retenu. Par exemple, depuis le 1^{er} mai 2017, le tarif d'une consultation de médecin généraliste de secteur 1 est de 25 €.

L'Assurance Maladie remboursant 16,5 €, si on adopte une perspective Assurance Maladie, le coût de cette consultation est de 16,5 €. Dans une perspective patient, le coût de la consultation

est de 8,5 € ce qui correspond au reste à charge. Ce coût peut éventuellement être pris en charge par les organismes de complémentaire santé.

Il est recommandé d'adopter une perspective collective (sociétale), car celle-ci permet de tenir compte des parties prenantes concernés par la décision, soit parce qu'elles sont affectées par l'une des conséquences des interventions sur la santé, soit parce qu'elles participent à leur financement.

Cependant, certains coûts de notre étude sont issus de l'étude Brindley (12) qui a été analysée dans la perspective de l'Assurance Maladie. De la même manière, la thérapie ELPIS a pour objectif d'être une stratégie thérapeutique remboursée par l'Assurance Maladie. Pour toutes ces raisons, nous avons adopté une perspective Assurance Maladie.

3.3.3 Populations d'étude

Les recommandations de la HAS sont de retenir l'ensemble des individus dont la santé est affectée par les interventions étudiées de manière directe ou de manière induite.

Pour ce qui concerne la comparaison de la thérapie ELPIS versus la stratégie thérapeutique de référence, la population étudiée représente l'ensemble des blessés médullaires adultes d'étiologie traumatique supra-sacrée complète ou incomplète, présentant une hyperactivité détrusorienne conduisant à une incontinence urinaire.

Quant à la comparaison de la thérapie ELPIS versus l'intervention de Brindley, la population étudiée représente l'ensemble des blessés médullaires adultes d'étiologie traumatique supra-sacrée complète, présentant une hyperactivité détrusorienne conduisant à une incontinence urinaire.

3.3.4 Interventions comparées

Par définition, l'évaluation médico-économique est une démarche comparative. Selon les recommandations, l'analyse de référence doit identifier toutes les interventions qui sont en concurrence avec l'intervention évaluée auprès d'une population donnée. La prise en charge communément admise aujourd'hui repose sur les trois stratégies thérapeutiques décrites dans l'algorithme de prise en charge de la vessie neurologique (Figure 3). Nous comparons dans notre étude des stratégies thérapeutiques ou des séquences de traitements et non un type de traitement pharmacologique ou chirurgical particulier.

1) Stratégie thérapeutique 1 ou séquence de traitements 1 = stratégie de référence

Cette stratégie thérapeutique repose sur le traitement par anticholinergiques en 1^{ère} intention. Lorsque les patients ne répondent pas de manière adéquate ou sont intolérants aux anticholinergiques, l'injection de toxine botulique est le traitement de 2^{ème} intention. En cas d'échec de cette dernière ou si refusée, l'entérocystoplastie est proposée en 3^{ème} intention.

2) Stratégie thérapeutique 2 ou séquence de traitements 2

Elle est représentée par l'intervention ou la technique de Brindley. Cette stratégie thérapeutique est proposée en cas de lésion médullaire complète d'origine traumatique. La technique de Brindley a montré la voie conceptuelle à la thérapie ELPIS.

3) Autres stratégies thérapeutiques

Elles sont représentées essentiellement par la sphincterotomie et la technique de Bricker. La stratégie thérapeutique utilisant la sphincterotomie ou l'intervention de Bricker ne seront pas retenues comme comparateurs pertinents car elles sont réservées aux patients chez qui l'autosondage est impossible. En outre, ces deux traitements sont des dérivations urinaires non continentes contrairement aux deux stratégies précédentes et à la thérapie ELPIS.

3.3.5 Horizon temporel

L'horizon temporel a été choisi en tenant compte de la chronologie des interventions, de l'occurrence des résultats associés aux interventions et de l'occurrence des coûts. Il doit être suffisamment long pour intégrer l'ensemble des coûts et des résultats attendus. En accord avec les experts, on peut raisonnablement estimer qu'un horizon temporel de 10 ans est suffisant pour rendre compte de l'ensemble des effets en termes de résultats de santé et de coûts des stratégies comparées.

Une projection à 10 ans a donc été choisie dans notre étude. Au-delà, le développement de nouvelles thérapeutiques dans la vessie neurologique telles que les thérapies cellulaires et les thérapies géniques pourraient rendre obsolètes les stratégies de références actuelles (13).

3.3.6 Taux d'actualisation

L'actualisation permet de comparer des interventions à différents moments du temps, en ramenant leurs coûts et leurs résultats futurs à leur valeur présente, de manière à éclairer la décision. Dans l'évaluation économique en santé, la nécessité d'actualiser les coûts et les résultats attendus intervient dès que l'horizon temporel est supérieur à 12 mois. Les coûts et les QALYs futurs ont été actualisés afin de les ramener à leur valeur présente. Le taux d'actualisation public est fixé à 4 % depuis 2005 pour les horizons temporels inférieurs à 30 ans avec une décroissance jusqu'à 2 % au-delà. Un taux d'actualisation de 4 % a donc été utilisé à la fois pour les coûts et pour les QALYs dans notre analyse coût-utilité.

3.4 Choix du modèle de décision

Sur la base de l'algorithme proposé dans le Diplôme Universitaire «Méthodes et Pratique Evaluation Médico-économique» de l'université de Bordeaux (14)(Figure 4), nous avons

privilegié un modèle multi-états de type modèle de Markov pour notre étude. En effet, nous sommes dans le cas d'une pathologie chronique non infectieuse avec des événements récurrents comme les infections et lithiases sans interaction entre les individus.

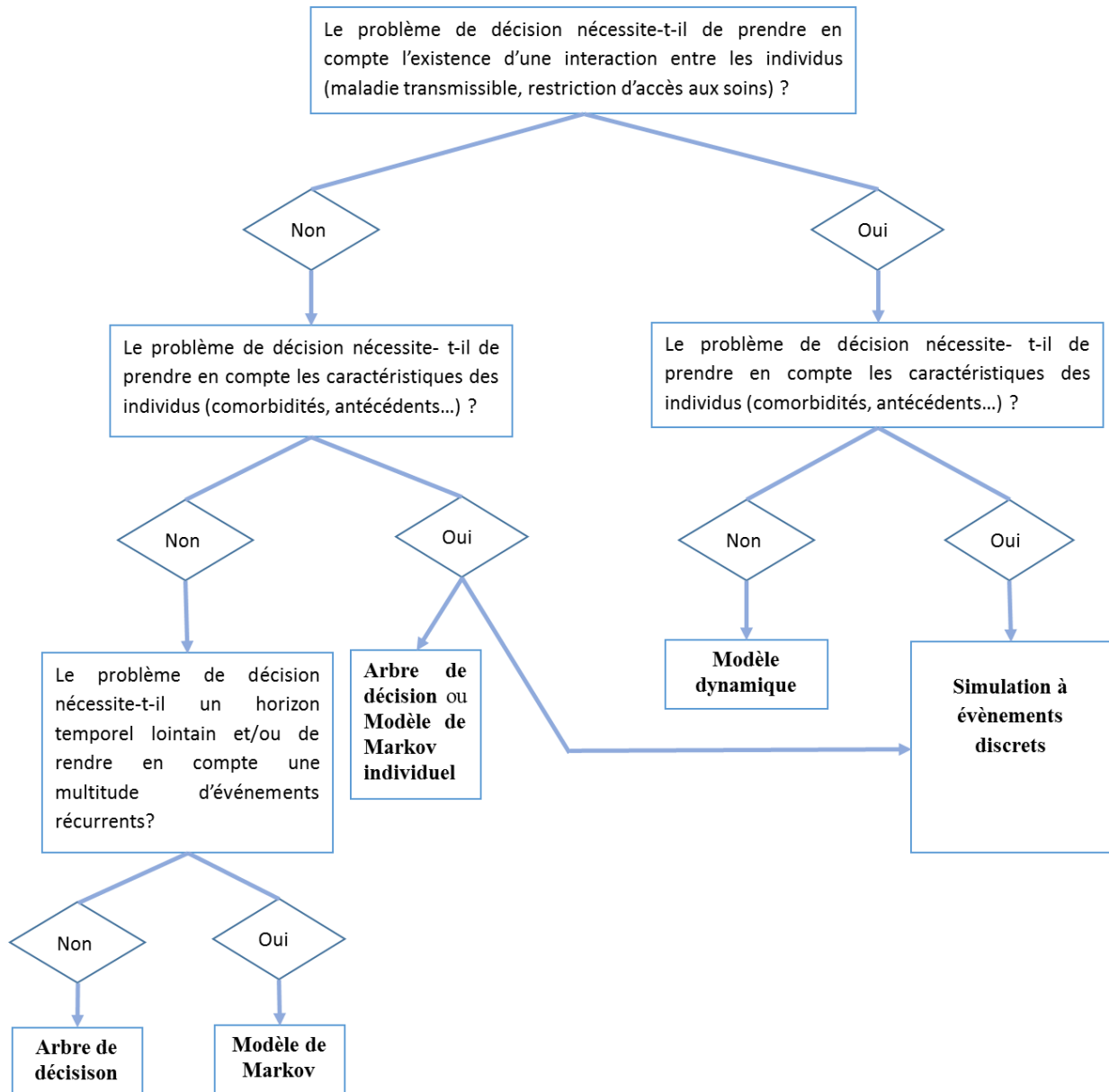


Figure 4 - Classification des modèles de décisions

Les modèles de décision peuvent être définis comme une méthode d'aide à la décision dans une situation d'incertitude. Lorsque l'on doit faire un choix entre plusieurs actions ayant chacune plusieurs conséquences possibles, la méthode systématique est d'identifier toutes les conséquences et de déterminer leur valeur ainsi que leur probabilité de survenue.

La valeur attendue de chaque action est la somme de la valeur de chacune de ses conséquences pondérées par leur probabilité de survenue.

Le principe général du modèle de Markov est de représenter les évolutions possibles du devenir d'un patient à travers différents états de santé vers un état de santé final.

3.4.1 Construction du modèle

Le modèle de Markov, particulièrement adapté pour les maladies chroniques est un modèle multi-états qui simule les transitions possibles d'une cohorte d'individus entre différents états de santé. Ces états reflètent l'évolution naturelle de la maladie. A la différence des arbres de décision, le principe des modèles de Markov est de représenter ces transitions par des cycles correspondant chacun à une fraction de l'horizon temporel de l'histoire de la maladie.

L'élaboration, l'analyse et l'interprétation du modèle ont été réalisés en accord avec les recommandations de bonne pratique de modélisation de l'ISPOR (*International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) [14].

Le choix du modèle, la construction du modèle, la détermination des états de santé ont été réalisés par un groupe de travail multidisciplinaire comportant des cliniciens et des experts de la vessie neurologique, ainsi que des méthodologistes. Dans cette équipe, on retrouve le Pr Pierre Denys (Hôpital Raymond Poincaré), le Pr François Giulinao (Hôpital Raymond Poincaré), le Dr Antoine Bénard et Nathanaël Kaboré (CHU de Bordeaux).

3.4.2 Etats de santé

La simulation cyclique est le principe même des modèles de Markov. La cohorte de patients ou d'individus au départ entre dans l'un des états de santé du modèle. Ils en ressortent dans un autre état de santé ou dans le même état de santé.

Les états de santé dans un modèle de Markov doivent avoir certaines propriétés :

- Comporter un état de santé dit « absorbant ». Aucune transition vers un état de santé différent n'est autorisée une fois que l'individu est dans l'état de santé « absorbant ». En règle générale, cet état absorbant est le décès.
- Etre exhaustifs.
- Etre mutuellement exclusifs : à tout moment, un individu se trouve dans un et un seul état de santé défini.

A chaque état de santé est attribué :

- Un coût : sa valeur dépend de la stratégie comparée
- Une utilité : elle est identique pour tous les individus d'un même état de santé.
- Une probabilité de transition : qui détermine la probabilité de passer d'un état à un autre ou de rester dans son état de santé à la fin d'un cycle.

L'effectif de départ était de 1000 patients pour chaque cohorte.

1) Etats de santé des patients de la stratégie thérapeutique de référence

Les patients sont traités par la séquence thérapeutique de référence. Nous avons donc 3 états de santé :

- Anticholinergique
- Toxine Botulique
- Entérocystoplastie

Les patients peuvent transiter vers l'état de santé « décès » quel que soit l'état de santé auquel ils appartiennent. Il représente le 4^{ème} état de santé qui est l'état « absorbant ». La séquence thérapeutique de référence est résumée Figure 5.

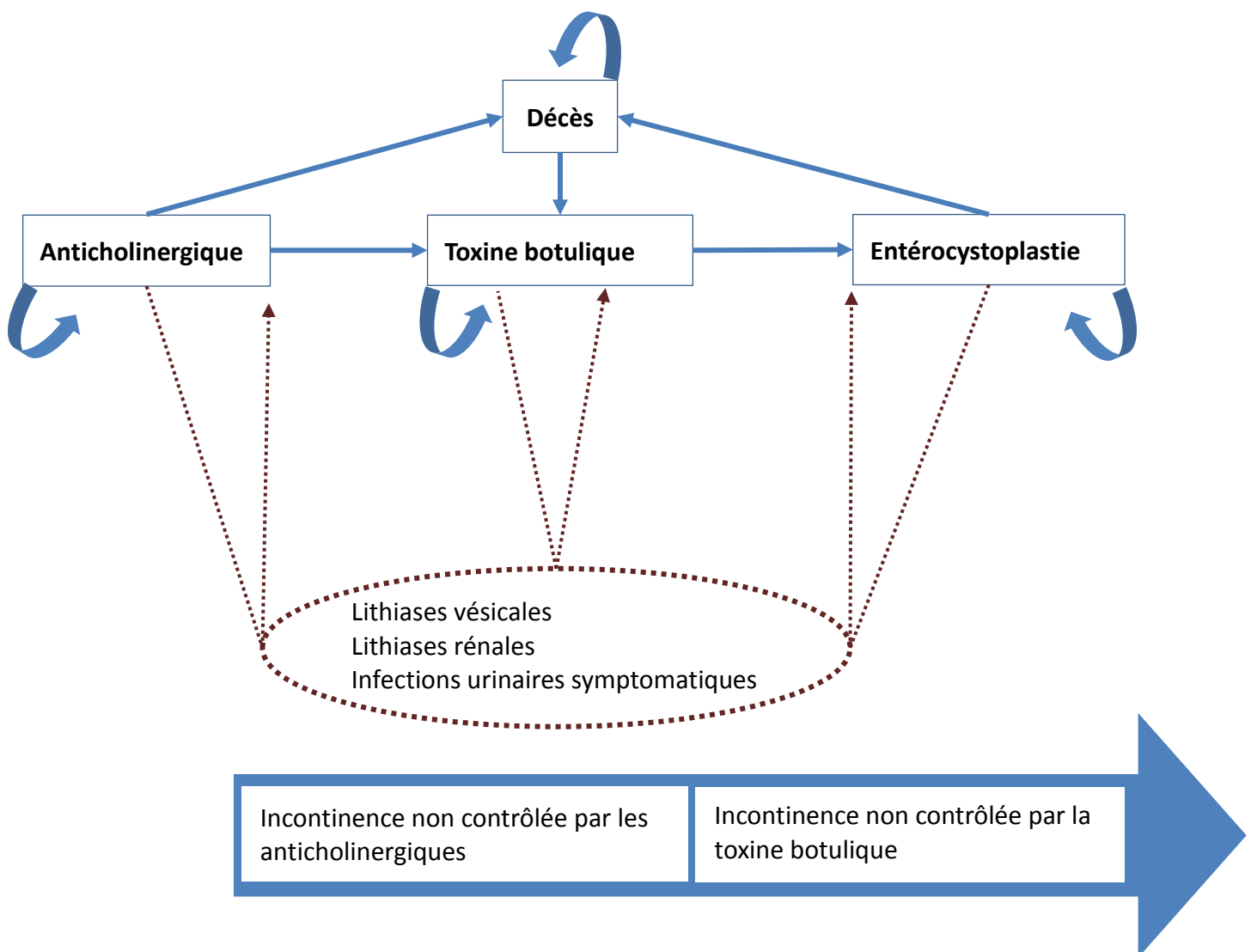


Figure 5 - Représentation schématisée de l'évolution de la cohorte des patients de la stratégie de référence

Si le traitement de référence ne permet pas une miction complète, des complications à type d'infections urinaires, de lithiases vésicales ou rénales peuvent se développer. Nous avons fait le choix d'intégrer ces complications au sein des états de santé « anticholinergiques », « toxine botulique » et « entérocystoplastie » afin d'estimer de manière plus précise le coût des états de santé.

L'élément qui change fondamentalement chez un patient ayant développé une complication dans un état de santé donné est le coût de la prise en charge de la complication. Nous avons donc estimé l'occurrence de chaque complication dans chaque état de santé afin de calculer le coût additionnel de prise en charge associé à l'état de santé. Cette occurrence n'est pas une probabilité de transition mais une proportion de survenue d'une complication permettant de déterminer le coût de sa prise en charge dans une cohorte de patients définie.

2) Etats de santé des patients de la stratégie thérapeutique Brindley

La cohorte débute dans l'état de santé « Brindley ». Le taux d'efficacité de la technique Brindley n'est pas à 100 %. A l'issue de l'intervention de Brindley on distingue deux catégories :

Patients « en succès » du traitement Brindley dit « Brindley succès » :

Ils sont définis comme des patients pouvant avoir une miction complète possible avec l'aide de la neurostimulation. L'incontinence urinaire est contrôlée par l'intervention de Brindley. Nous faisons l'hypothèse que ces patients sont assimilables à des patients traumatisés de la moelle épinière complète n'ayant pas de troubles mictionnels. En conséquence, ils ne présentent pas les complications liées aux troubles mictionnels tels que les infections et les lithiases urinaires et vésicales. En revanche, des pannes du stimulateur de Brindley peuvent survenir. L'occurrence de ces pannes a été utilisée pour calculer le coût de prise en charge.

Ces patients restent donc dans l'état de santé « Brindley succès » sur tout l'horizon temporel avec d'éventuelles pannes du stimulateur médullaire, ou évoluent vers le décès.

Patients « en échec » du traitement Brindley dit « Brindley échec » :

En cas d'échec de la neurostimulation, les patients sont de nouveau pris en charge par la séquence de traitement « stratégie de référence ». Ils sont définis comme des patients ne pouvant pas avoir une miction complète avec l'aide de la neurostimulation.

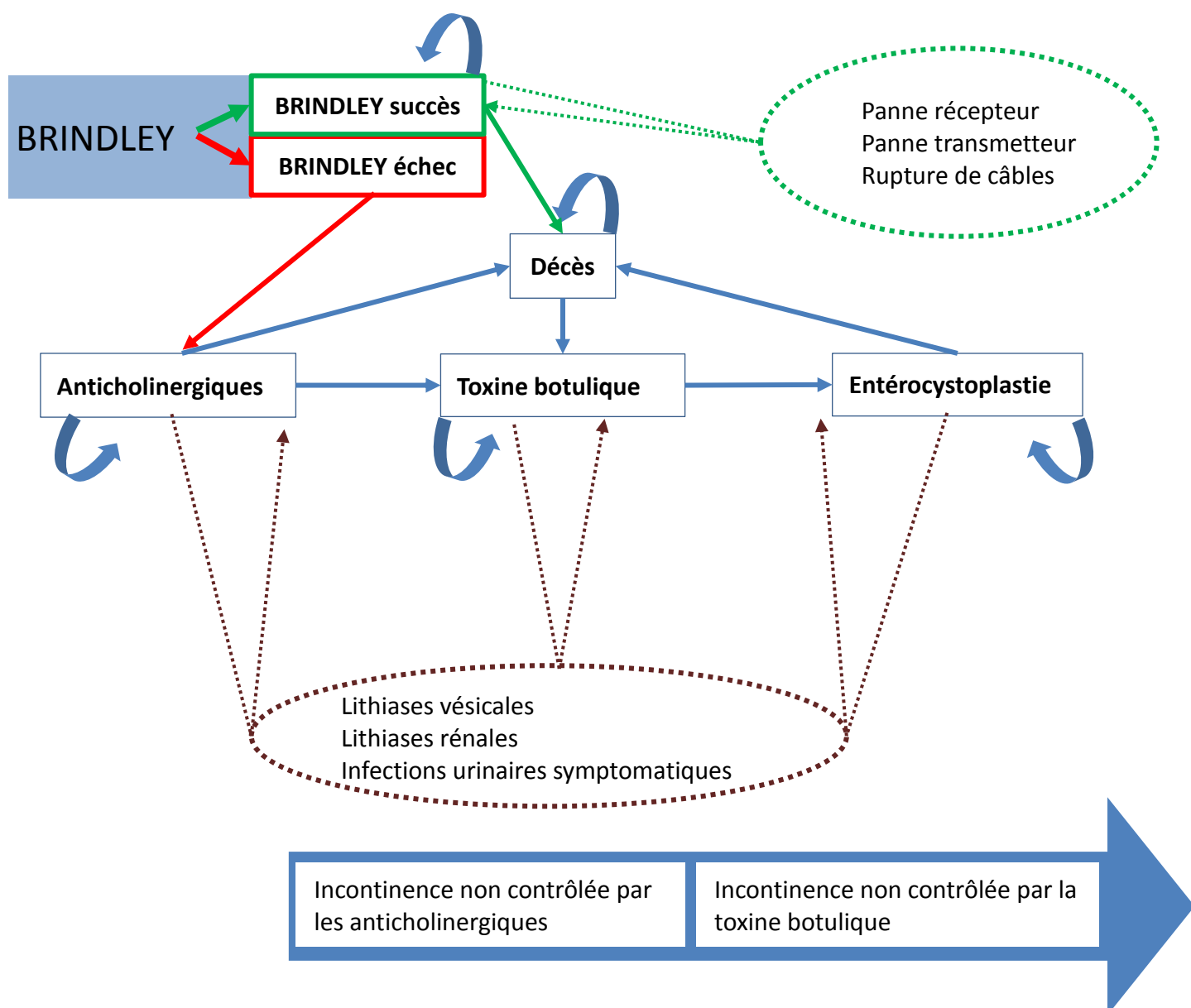


Figure 6 - Représentation schématique de l'évolution de la cohorte des patients de la stratégie BRINDLEY

3) Etats de santé des patients de la stratégie thérapeutique ELPIS

Patients « en succès » du traitement ELPIS dit « ELPIS succès » :

Ils sont définis comme des patients pouvant avoir une miction complète possible avec l'aide de la neurostimulation. L'incontinence urinaire est contrôlée par la thérapie ELPIS. Ces patients sont assimilables à des patients ayant une lésion spinale complète n'ayant pas de troubles mictionnels. En conséquence, ils ne présentent pas les complications liées aux troubles mictionnels tels que les infections, les lithiases urinaires et/ou vésicales. En revanche, des pannes du stimulateur ELPIS peuvent arriver. L'occurrence de ces pannes a été utilisée pour

calculer le coût de prise en charge. Ces patients restent donc dans l'état de santé « ELPIS succès » avec d'éventuelles pannes sur tout l'horizon temporel, ou évoluent vers le décès.

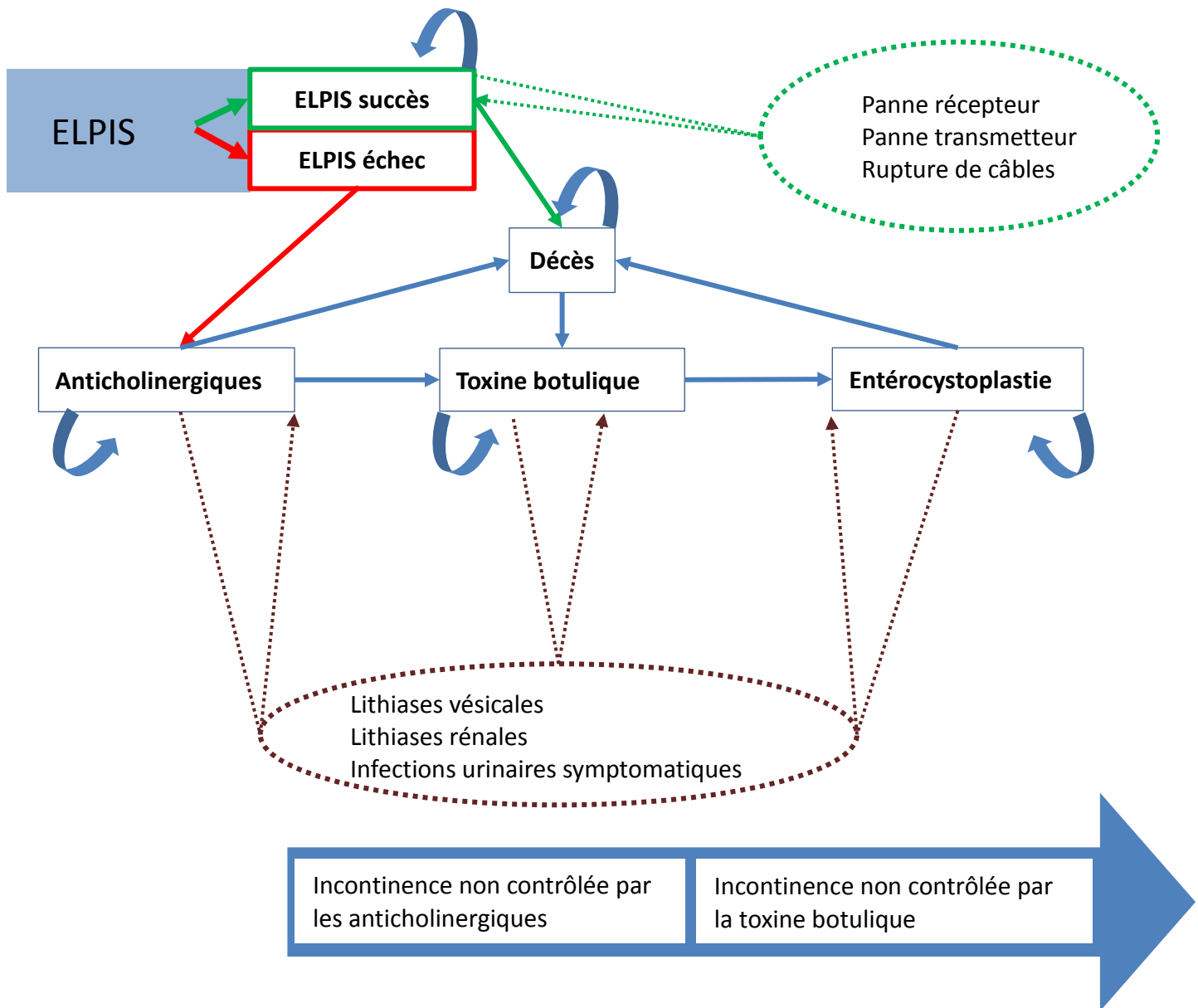


Figure 7 - Représentation schématique de l'évolution de la cohorte des patients de la stratégie ELPIS

Patients « en échec » du traitement ELPIS dit « ELPIS échec » :

De la même manière que pour la stratégie Brindley, en cas d'échec de la neurostimulation, les patients sont de nouveau pris en charge par la séquence de traitement « stratégie de référence ». Ils sont définis comme des patients ne pouvant pas avoir une miction complète avec l'aide de la neurostimulation.

La représentation graphique de Markov résumant le modèle de Markov des trois stratégies thérapeutiques est présentée (Figure 8).

Un état tunnel [Entérocystoplastie (1^{ère} année)] a été rajouté au modèle afin de tenir compte du coût de la 1^{ère} année de chirurgie qui n'est pris en compte qu'une fois. En effet, ce ne sont que les cas incidents qui auront une entérocystoplastie. Un état tunnel est un état où les patients ne peuvent rester que le temps d'un cycle. A la fin du cycle, les patients doivent obligatoirement transiter vers un état de santé différent.

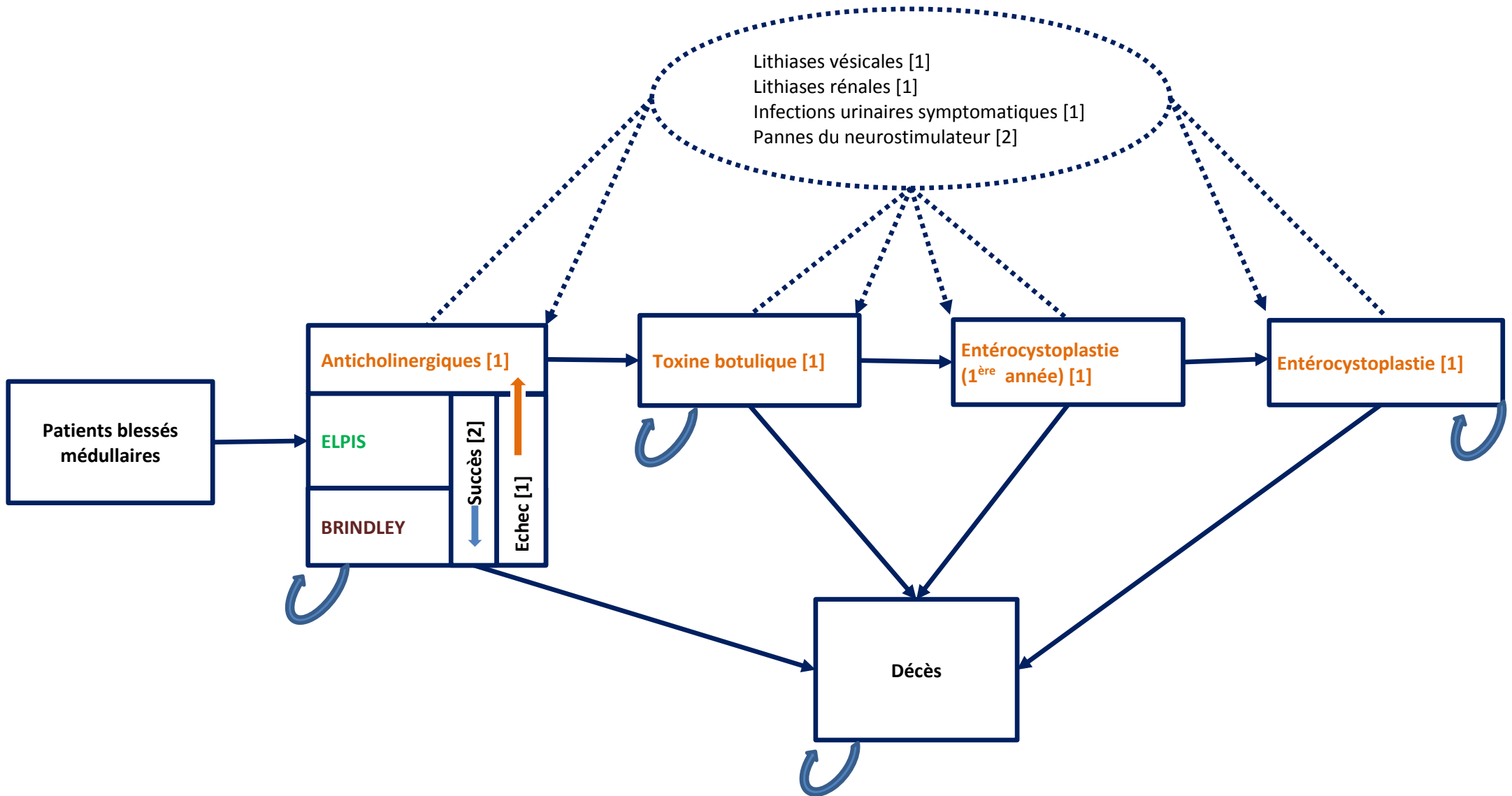


Figure 8 - Représentation graphique du modèle de Markov

3.4.3 Cycles

La durée des cycles doit être adaptée au rythme des transitions possibles et à l'évolution de la pathologie. Une durée de cycle d'un an a été retenue, compte tenu de la chronicité de la vessie neurologique et de la fréquence des consultations médicales. A la fin de chaque cycle, les patients peuvent transiter dans un état de santé ou rester dans le même état de santé.

Il est habituel d'introduire une correction de demi-cycle dans un modèle de Markov. L'hypothèse habituelle est que les transitions s'effectuent en moyenne, en milieu de cycle. Or, avec le logiciel Microsoft Excel 2016© utilisé pour l'analyse de notre modèle, les transitions sont paramétrées en fin de cycle. Une correction d'un demi-cycle a donc été nécessaire afin de ne pas rallonger artificiellement l'horizon temporel d'un demi-cycle. Nous avons utilisé la même méthode de correction que celle utilisée dans l'élaboration des tables de survie. Le principe est de considérer que l'effectif du cycle J est égal à la moyenne de l'effectif du cycle j et de celui du cycle $j+1$, ceci pour chaque état de santé et pour chaque cycle (16).

3.5 Valorisation des paramètres du modèle de Markov

3.5.1 Coûts

Le coût associé à chaque état de santé a été estimé à l'aide de l'Etude Nationale de Coûts à méthodologie commune (ENC) et de l'étude multicentrique française Brindley (12).

1) Etude Nationale de Coûts à méthodologie commune (ENC)

Nous avons extrait les données de l'année 2015 qui étaient les plus récentes disponibles.

La valorisation des coûts de l'entérocystoplastie, de l'injection de toxine botulique, des pannes du stimulateur médullaire, de la prise en charge des infections, des lithiases vésicales et rénales a été réalisée à partir des données par Groupe Homogène de Malade (GHM) de l'ENC qui reflètent les coûts moyens de prise en charge de l'ensemble des établissements participants en France. Nous avons identifié dans la nomenclature des Groupes Homogènes de Séjour (GHS) (version 23), les séjours hospitaliers correspondant à ces différentes prises en charge.

Tout séjour hospitalier donne lieu au recueil d'informations administratives et médicales. Elles sont inscrites dans le Résumé de Sortie Standardisé (RSS), qui synthétise le parcours du patient dans l'établissement. Une nomenclature, en forme d'arborescence permet d'affecter le séjour à un groupe homogène de malades (GHM). Dans le système français, chaque séjour ne peut correspondre qu'à un seul GHM. Le GHS constitue le pendant tarifaire du GHM. Il correspond au tarif que les établissements de santé de Médecine Chirurgie Obstétrique (MCO) sont autorisés à facturer pour le remboursement des prestations d'hospitalisation mobilisées lors du séjour du patient.

Les ENC sont des enquêtes annuelles menées par l'Agence Technique de l'information sur l'Hospitalisation (ATIH) dans les établissements de santé publics et privés ayant une activité de MCO, de Soins de Suite et de Réadaptation (SSR) et/ou d'Hospitalisation à Domicile (HAD). Les coûts des professionnels de santé, de l'activité de réanimation, de soins intensifs, de surveillance continue, des dispositifs médicaux, des activités médicotechniques, des charges directes, de logistique médicale, de logistique et de gestion générale y sont détaillés par GHM et racine de GHM.

Cette participation est ouverte à l'ensemble des établissements de santé, avec un filtre de sélection effectué par l'ATIH selon des critères de représentativité de l'activité hospitalière concernée. Ces référentiels sont publiés sur ScanSanté (17) à l'issue de chaque campagne ENC. Nous présenterons les résultats issus des différents GHM retenus et des racines de GHM avec l'âge moyen des patients, les effectifs et proportion, les durées moyennes de séjour, et le coût de séjour moyen.

2) L'étude Brindley a recueilli pendant 1 an les coûts de la prise en charge de l'intervention de Brindley et des patients traités par anticholinergiques. Elle a valorisé les coûts du matériel de cathétérisation, de transport médicalisé, de traitement médicamenteux, d'hospitalisation, de consultations médicales, d'actes de biologie ou de radiologie, de soins infirmiers.

Tous les coûts ont été actualisés sur le taux de d'inflation entre l'année 2011, année de calcul de ces coûts et l'année 2015.

- Coût annuel des Anticholinergiques et de la Toxine Botulique

Le coût médicamenteux des anticholinergiques a été calculé en se basant sur les posologies recommandées, le nombre de comprimés par boîte, le prix d'une boîte et l'hypothèse d'une part de marché égal pour tous les anticholinergiques commercialisés et remboursés en France.

La durée d'action de la toxine botulique étant de l'ordre de 6 mois, nous avons utilisé le coût du traitement médical de l'étude Brindley auquel nous avons soustrait le coût médicamenteux de l'étude, additionné au GHS de 2 injections de toxine botulique (injection bimensuelle).

Hypothèses sur le coût de la thérapie ELPIS

- Coût du neurostimulateur ELPIS = Coût du neurostimulateur Brindley
- Coût injection thérapie ELPIS = 10 000 €
- Coût de la pose du neurostimulateur ELPIS = compris dans le coût d'injection de la thérapie ELPIS
- Pose d'ELPIS en ambulatoire : donc pas d'application du tarif GHS de Brindley
- Coût panne ELPIS = Coût panne neurostimulateur Brindley

On distingue trois types de pannes

- Panne de récepteur : Dans ce cas, le stimulateur a besoin d'être changé. La réparation consiste simplement à fournir un nouveau récepteur. Au coût moyen du séjour s'ajoute le prix du récepteur.

-Rupture de câble : Comme pour la panne de récepteur, le stimulateur a besoin d'être changé. Le stimulateur comporte 3 câbles. On a compté un remplacement de deux câbles sur trois en se basant sur l'étude Brindley auquel s'ajoute le coût moyen de séjour.

-Panne de transmetteur

Dans ce cas, le stimulateur n'est pas changé. La réparation consiste simplement à fournir un nouveau transmetteur.

3.5.2 Probabilité de transition

Les probabilités transitionnelles ont été calculées selon la méthode suivante :

- Population d'étude = N
- Durée de suivi des patients = T
- Nombre d'événements incidents pendant cette durée = n

A partir de ces données, on calcule :

- La proportion au temps T, $P=n/N$
- Taux d'incidence TI = $-\ln(1 - P)$
- Probabilité au temps t = $1 - \text{EXP} [-TI * t/T]$

3.5.3 Utilités

Les utilités associées à chaque état de santé ont été extraites des travaux de C. Morlière et al. (18) sur l'analyse coût-utilité de la technique de Brindley. Nous avons émis les hypothèses suivantes :

-Utilité anticholinergique = Utilité toxine botulique

-Utilité thérapie ELPIS = Utilité différentielle minimale cliniquement significative comparativement à l'intervention de Brindley.

3.6 Estimation centrale

Pour la stratégie de référence, 1000 patients transitent pendant 10 cycles, soit un horizon temporel de 10 ans à travers les différents états de santé avec une probabilité de transition définie. A chaque cycle, les effectifs sont multipliés par le coût et l'utilité de l'état dans lesquels ils se trouvent. Ainsi, on obtient pour chaque stratégie un coût total et une efficacité, définie en nombre de QALY. On fait de même pour la stratégie BRINDLEY et la thérapie ELPIS.

L'estimation centrale revient à calculer le RCU entre les différentes stratégies par les formules ci-dessous.

Le ratio coût-utilité de la thérapie ELPIS comparativement à la stratégie de référence = **RCU₁**

- ΔC_1 = Coûts stratégie ELPIS – Coûts stratégie de référence
- ΔE_1 = QALY stratégie ELPIS – QALYs stratégie de référence

$$\text{RCU}_1 = \Delta C_1 / \Delta E_1$$

Le ratio coût-utilité de la stratégie ELPIS comparativement à la stratégie Brindley = **RCU₂**

- ΔC_2 = Coûts stratégie ELPIS – Coûts stratégie de référence
- ΔE_2 = QALY stratégie ELPIS – QALYs stratégie de référence

$$\text{RCU}_2 = \Delta C_2 / \Delta E_2$$

Le RCU s'interprète par rapport à un ratio d'efficience seuil correspondant au consentement de la société à payer pour avoir une année de vie en parfaite santé. Une stratégie est coût-utile (efficente) comparativement à une autre si son RCU est inférieur au ratio seuil.

Pour le moment, aucune valeur officielle du consentement à payer n'est retenue en France pour le remboursement d'une innovation thérapeutique. Dans notre étude, ce ratio seuil λ a été fixé à 30 000 € par année de vie en parfaite santé gagnée, ce qui correspond au Produit Intérieur Brut (PIB) par an et par habitant en France.

3.7 Analyse probabiliste

Il existe une variabilité dans l'estimation des paramètres tels que les coûts, les utilités et les probabilités de transition. Afin de prendre en compte l'incertitude sur la valeur de ces paramètres, nous avons procédé à une analyse probabiliste. L'analyse probabiliste permet de tenir compte de la variabilité de l'ensemble des paramètres en une seule fois, évitant ainsi de les faire varier un à un. Pour ce faire, une distribution de probabilité est donnée à chaque paramètre de coût, d'utilité et de probabilité de transition.

L'analyse probabiliste consiste à une simulation de Monte-Carlo, avec 1000 itérations, en tirant au sort avec remise (bootstrap). A chaque tirage au sort, une des valeurs possibles de chaque paramètre du modèle est utilisé pour calculer le ΔC , le ΔE , le RCU et le bénéfice net incrémentiel monétaire [**BNIm** (λ)] défini par la formule suivante :

$$\mathbf{BNIm}(\lambda) = \lambda * \Delta E - \Delta C$$

Si $\mathbf{BNIm}(\lambda) > 0$, alors à la valeur de λ donnée, l'intervention évaluée est efficiente

Autrement dit, le gain en efficacité de l'intervention étudiée (par rapport à l'intervention de référence) est jugé plus important que le surcoût qu'elle engendre. L'intervention est alors jugée efficiente. Ce résultat n'est valable que pour la valeur λ sélectionnée.

λ = Ratio seuil ou consentement à payer pour un QALY

ΔE = Différentielle de QALY

ΔC = Différentiel de coût

Après 1000 simulations, on obtient donc 1000 RCU possibles en lieu et place de l'estimation centrale et unique de l'analyse déterministe. Ci-dessous, le tableau récapitulatif des différentes distributions de probabilités des différents paramètres.

Tableau 1 - Tableau récapitulatif des distributions de probabilité

Types de paramètre	Caractéristiques	Type de distribution
Probabilités de transition	[0-1]	Bêta
Coûts	Bornés à 0	Gamma
Utilité	[0-1] Pouvant inclure des valeurs négatives	Bêta si données excluant 0 Gamma sinon

Les méthodes d'estimation des paramètres d'une loi qui utilisent le maximum de vraisemblance ou les moindres carrés sont inutilisables car nous ne disposons pas de données individuelles. Les méthodes basées sur les moments sont en revanche accessibles.

A l'aide de la méthode des moments, les paramètres β et α de la distribution Bêta et Gamma ont été estimés comme suit :

- Pour les variables qualitatives dichotomiques telles que les probabilités de transition :

$\beta = N - \alpha$	$\alpha = \text{Nombre d'événements}$ $\beta = \text{Effectif à risque}$ $N = \text{Effectif total}$
----------------------	--

- Dans le cas de l'utilité qui est une variable continue, si $\hat{\mu}$ et s^2 sont connus, alors :

$\alpha = \hat{\mu}(\alpha + \beta)$ $(\alpha + \beta) = \frac{\hat{\mu}(1 - \hat{\mu})}{s^2} - 1$	$\hat{\mu}$ = estimation combinée d'une probabilité de transition s^2 = variance
--	---

En résolvant cette équation à deux inconnues, on a les valeurs des paramètres α et β qui caractérisent la distribution Bêta des variables continues.

- Pour les paramètres α et β de la distribution Gamma on a :

$\alpha = \hat{\mu}^2 / s^2$ $\beta = s^2 / \hat{\mu}$	$\hat{\mu} = \alpha\beta =$ estimation du coût moyen $s^2 = \alpha\beta^2 =$ variance
--	--

3.7.1 Plan coût efficacité

Il s'agit d'une représentation graphique à 4 cadrans de l'ensemble des 1000 itérations de l'analyse probabiliste. Les différentes interventions comparées sont classées dans un repère coût-résultat permettant de représenter de façon claire les conclusions de l'évaluation médico-économique. L'axe des abscisses correspond au ΔE des interventions comparées et l'axe des ordonnées correspond au ΔC . Chaque point du nuage de points (1000 points) correspond à un couple possible de $\Delta E, \Delta C$. Nous avons représenté la distribution des simulations sur le plan coût-efficacité.

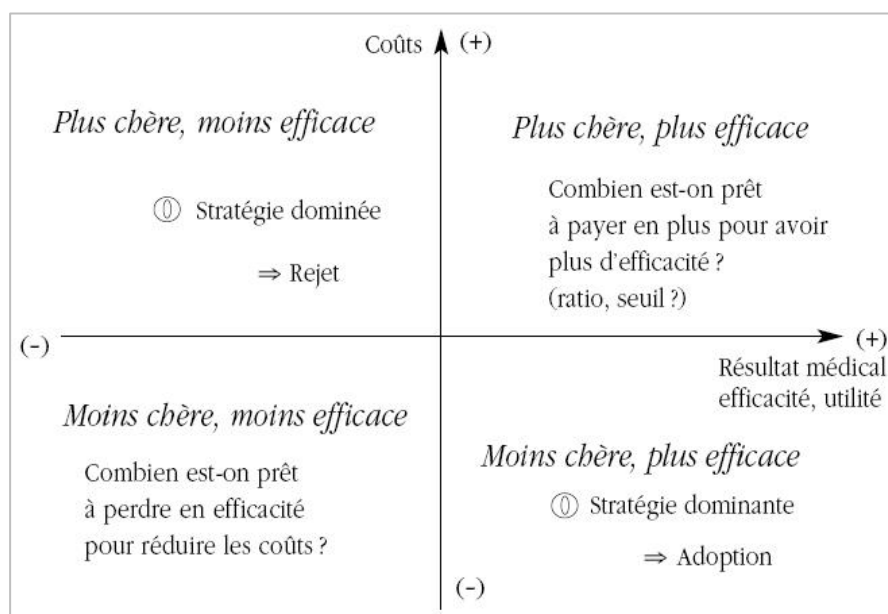


Figure 9 - Plan coût-efficacité

Source : www.cairn.info

Les conclusions relatives aux stratégies situées dans les cadrans Nord-Ouest et Sud-Est sont assez claires. Si la stratégie étudiée est plus coûteuse et moins efficace (cadrant Sud-Ouest), elle sera dite dominée et sera rejetée. A l'inverse, si la stratégie est moins coûteuse et plus efficace (cadrant Nord-Est), on parlera d'une stratégie dominante. Dans ce cas, elle est privilégiée.

En revanche, concernant les cadrans Sud-Ouest et Nord-Est, le choix relève d'une décision des autorités compétentes. Combien sommes-nous prêts à allouer pour une efficacité meilleure ou combien sommes-nous prêts à économiser pour une perte d'efficacité ?

3.7.2 Courbe d'acceptabilité

La probabilité d'efficience se définit comme le nombre d'itérations avec un $BNIm(\lambda)$ positif sur le nombre total d'itérations. Elle dépend des $BNIm(\lambda)$ et donc de λ . Ces $BNIm(\lambda)$ ont été estimés pour plusieurs ratios d'efficience seuil λ . Une courbe d'acceptabilité a été élaborée, pour représenter la probabilité que la thérapie ELPIS soit coût-efficace par rapport au traitement de référence ou à l'intervention de Brindley pour chaque λ considéré.

3.8 Analyse de scénarios

Le choix des différents scénarios a été effectué en défaveur de la thérapie ELPIS afin d'apprécier la robustesse des résultats. Nous avons fait varier les paramètres de coûts, efficacité et score d'utilité. Au total, 6 analyses de scénarios ont été réalisées. Pour 4 scénarios nous avons fait varier deux paramètres, le troisième paramètre étant inchangé. Pour les 2 autres scénarios, nous avons fait varier les 3 paramètres. Aucune analyse de scénario en faveur de la thérapie ELPIS n'a été effectuée. Ce choix nous permet d'être le plus conservateur possible.

Efficacité de la thérapie ELPIS dans les scénarios

L'efficacité est jugée sur la capacité du patient à avoir une miction complète. Elle représente le pourcentage de patient qui après la thérapeutique de ELPIS ont une miction complète.

Une efficacité de 50 % et de 60 % (efficacité identique à l'efficacité de la technique de Brindley) ont été considérées dans nos différents scénarios.

Coûts de la thérapie ELPIS dans les scénarios

Le coût de la thérapie ELPIS dans les différents scénarios est de 15 000 € ou 20 000 €.

Score d'utilité

La différence minimale de 0,01 a été retenue.

Nous avons donc réalisé les analyses de scénarios suivants :

1) Taux de succès de la thérapie ELPIS minimum (50 %) et coût de l'injection de la thérapie ELPIS de 20 000 euros.

2) Taux de succès de la thérapie ELPIS identique à la technique de Brindley (60 %) et coût de l'injection de la thérapie ELPIS de 20 000 euros.

3) Taux de succès de la thérapie ELPIS minimum (50 %) et score d'utilité différentielle à 0,01.

4) Taux de succès de la thérapie ELPIS identique à la technique de Brindley (60 %) et score d'utilité différentielle à 0,01.

5) Taux de succès de la thérapie ELPIS minimum (50 %), coût à 15 000 € et score d'utilité différentielle à 0,01.

6) Taux de succès de la thérapie ELPIS identique à la technique de Brindley (60 %), coût à 15 000 € et score d'utilité différentielle à 0,01.

Pour chaque scénario, nous avons présenté la valeur de l'estimation centrale du RCU, la distribution probabiliste du RCU sur un plan coût-efficacité et une courbe d'acceptabilité.

4. RESULTATS

4.1 Valorisation des paramètres du modèle

4.1.1 Coûts

1) Coûts de la stratégie thérapeutique de référence

- Anticholinergiques et toxine botulique

En France, 4 anticholinergiques sont remboursés par l'Assurance Maladie dans les atteintes vésicales neurogènes par hyperactivité vésicale. Le coût médicamenteux des anticholinergiques calculé est de 187,04 €. L'injection de la toxine botulique et le coût de l'intervention chirurgicale de l'entérocystoplastie ont été valorisés à partir de l'Echelle Nationale des Coûts à méthodologie Commune (ENC) pour les séjours hospitaliers en Médecine, Chirurgie, Obstétrique (MCO).

Les coûts annuels de la séquence thérapeutique de référence ont été extraits des données de l'étude Brindley (12), sauf pour la toxine botulique pour laquelle nous avons pris en compte et considéré une injection tous les 6 mois. Nous avons pris en compte les coûts de séjours en Soins de Suite et de Réadaptation, les séjours MCO, des consultations médicales, des actes infirmiers, du matériel de cathétérisation, des traitements médicamenteux, des arrêts de travail et du transport médical. Le détail des coûts de la stratégie de référence se trouve dans le tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2 - Coûts moyens annuels de la séquence thérapeutique de référence

	Anticholinergique	Toxine Botulique	Entérocystoplastie (≤ 1an)	Entérocystoplastie (> 1an)
Médicaments	187	1550	0	0
Intervention chirurgicale (1 ^{ère} année)	0	0	5106	0
Matériel de cathétérisation	5169	5169	5169	5169
Soins de Suite et de Réadaptation	2708	2708	2708	2708
Soins infirmiers	1173	1173	1173	1173
Arrêts de travail	432	432	432	432
Consultations médicales, biologie, autres	186	186	186	186
Transport médical	15	15	15	15
Coût moyen annuel	9870	11233	14789	9683

2) Coûts de la stratégie Brindley et de la stratégie ELPIS

Comme décrit précédemment, les coûts ont été valorisés à partir d'une étude multicentrique française, l'étude Brindley (12). Nous avons considéré que les coûts de la thérapie ELPIS seraient ceux de Brindley auxquels on soustrait les hospitalisations en SSR et les arrêts de travail secondaires à la technique Brindley. En effet, la thérapie ELPIS étant une technique mini-invasive, ne nécessitant pas de rhizotomie sacrée postérieure, il n'y aurait pas de coûts de SSR et d'arrêts de travail associés à cette stratégie. Ces coûts actualisés sur le taux de d'inflation entre l'année 2011 et l'année 2015, sont résumés dans le tableau ci-dessous. L'année de calcul de ces coûts est l'année 2015.

Tableau 3 - Coûts moyens annuels de la séquence thérapeutique BRINDLEY et ELPIS

	Brindley (≤ 1an)	Brindley (> 1 an)	ELPIS (≤ 1 an)	ELPIS (> 1 an)
Neurostimulateur Brindley-Fintech	10878	0	10878	0
Injection thérapie ELPIS	0	0	10000	0
Hospitalisation (chirurgie et médecine)	10068	0	0	0
Soins de Suite et de Réadaptation	13414	0	0	0
Arrêts de travail	1380	0	0	0
Matériel de cathétérisation	2103	2103	2103	2103
Consultations médicales, radiologie, biologie	287	287	287	287
Soins infirmiers	1269	1269	1269	1269
Transport médical	175	175	175	175
Médicaments	157	157	157	157
Coût moyen	39732	3992	24870	3992

3) Coûts de prise en charge des pannes du stimulateur médullaire

Les coûts des pannes du stimulateur issus de l'étude de Morlière C et al (18) sont appliqués aux patients « ELPIS succès », « Brindley succès » tout au long de l'horizon temporel. Les patients « Brindley échec » et « ELPIS succès » sont susceptibles d'avoir une panne et donc une réparation la première année de l'implantation du stimulateur électrique. Nous avons donc appliqué ce coût à ce groupe de patients.

Tableau 4 - Coût total de prise en charge des pannes du stimulateur

	Récepteur	Rupture de câbles	Transmetteur
Coût actualisé	4027	1384	1058
Coût moyen du séjour	2463	2463	0
Coût total moyen du séjour	6490	3847	1058

4) Coût de prise en charges des lithiases et des infections

Nous avons valorisé les coûts à partir de l'ENC-MCO :

Complications	Coût moyen
Lithiases rénales	988
Lithiases vésicales	2580
Infections urinaires	3071

5) Résumé des coûts et détail des GHM

Nous avons résumé dans le tableau ci-dessous (Tableau 5) le détail des GHM qui nous a permis d'estimer le coût des états de santé des différentes séquences thérapeutiques de notre modèle. Les coûts des racines des GHM ont été retenus car par définition, la racine des GHM est représentative de la prise en charge des différents GHM qui la composent.

Tableau 5 - Coûts moyens de séjour en fonction du GHM et de la racine à partir de l'ENC

GHM	Libellé	Effectif (%)	Durée moyenne du séjour	Age moyen	Coût moyen du séjour
Injection d toxine botulique					
11C12J	Injections de toxine botulique dans l'appareil urinaire, en ambulatoire	6150 (86,9)	0	52,34	700
11C121	Injections de toxine botulique dans l'appareil urinaire, niveau 1	850 (12,0)	1,5	59,71	1189
11C122	Injections de toxine botulique dans l'appareil urinaire, niveau 2	65 (0,9)	4,49	65,14	2189
11C123	Injections de toxine botulique dans l'appareil urinaire, niveau 3	11 (0,2)	8,45	51,73	3702
11C124	Injections de toxine botulique dans l'appareil urinaire, niveau 4	2 (0,0)	13	37,5	7218
RACINE 11C12	Injections de toxine botulique dans l'appareil urinaire	7078 (100)	0,24	53,33	775
Entérocystoplastie					
11C10J	Interventions pour incontinence urinaire en dehors des interventions transurétrales, en ambulatoire	617 (17,5)	0	59,29	2296
11C101	Interventions pour incontinence urinaire en dehors des interventions transurétrales, niveau 1	2366 (67)	2,41	66,77	4923
11C102	Interventions pour incontinence urinaire en dehors des interventions transurétrales, niveau 2	488 (13,8)	4,65	67,76	8273
11C103	Interventions pour incontinence urinaire en dehors des interventions transurétrales, niveau 3	49 (1,4)	10,43	62,63	13991
11C104	Interventions pour incontinence urinaire en dehors des interventions transurétrales, niveau 4	13 (0,4)	13,54	69,85	27279
RACINE 11C10	Interventions pour incontinence urinaire en dehors des interventions transurétrales	3533 (100)	2,45	65,55	5106
Prise en charges des lithiases rénales					
11K08J	Lithotritie extracorporelle de l'appareil urinaire, en ambulatoire	32722	0	52,89	988
RACINE 11K08	Lithotritie extracorporelle de l'appareil urinaire, en ambulatoire	32722	0	52,89	988
Prise en charge des lithiases vésicales					
11C11J	Interventions par voie transurétrale ou transcutanée pour lithiases urinaires, en ambulatoire	21688 (24,5)	0	52,08	2151

GHM	Libellé	Effectif (%)	Durée moyenne du séjour	Age moyen	Coût moyen du séjour
Prise en charge des lithiases vésicales					
11C111	Interventions par voie transurétrale ou transcutanée pour lithiases urinaires, niveau 1	58699 (66,4)	1,91	53,26	2359
11C112	Interventions par voie transurétrale ou transcutanée pour lithiases urinaires, niveau 2	5570 (6,3)	4,57	61,96	3432
11C113	Interventions par voie transurétrale ou transcutanée pour lithiases urinaires, niveau 3	1463 (1,7)	7,26	69,98	4969
11C114	Interventions par voie transurétrale ou transcutanée pour lithiases urinaires, niveau 4	950 (1,1)	12,36	71,01	8801
RACINE 11C11	Interventions par voie transurétrale ou transcutanée pour lithiases urinaires	88370 (100)	1,81	53,99	2580
Infections des reins et des voies urinaires, âge supérieur à 17 ans, très courte durée					
11M04T	Infections des reins et des voies urinaires, âge supérieur à 17 ans, très courte durée	7707 (7,7)	0	51,04	723
11M041	Infections des reins et des voies urinaires, âge supérieur à 17 ans, niveau 1	33160 (33,1)	2,37	54,03	1234
11M042	Infections des reins et des voies urinaires, âge supérieur à 17 ans, niveau 2	18620 (18,6)	5,85	65,21	2688
11M043	Infections des reins et des voies urinaires, âge supérieur à 17 ans, niveau 3	18591 (18,6)	9,18	77,21	3943
11M044	Infections des reins et des voies urinaires, âge supérieur à 17 ans, niveau 4	21975 (22,0)	13,18	83,22	5639
RACINE 11M04	Infections des reins et des voies urinaires, âge supérieur à 17 ans	100053 (100)	6,47	66,6	3071
Pose d'un neurostimulateur (DMI facturables en sus des prestations d'hospitalisation inclus)					
01C10J	Pose d'un stimulateur médullaire, en ambulatoire	1371 (26,2)	0	58,48	6698
01C101	Pose d'un stimulateur médullaire, niveau 1	3468 (66,4)	2,66	51,89	9670
01C102	Pose d'un stimulateur médullaire, niveau 2	353 (6,8)	5,23	43,92	10315
01C103	Pose d'un stimulateur médullaire, niveau 3	27 (0,5)	12,11	56,33	14717
01C104	Pose d'un stimulateur médullaire, niveau 4	4 (0,1)	19	54,75	41420
RACINE 01C10	Pose d'un stimulateur médullaire	5223 (100)	2,19	53,11	9023

4.1.2 Probabilité de transition

Tableau 6 - Probabilité de transition entre les différentes séquences thérapeutiques et taux de succès de la neurostimulation

Probabilité de transition	
Probabilité non dépendante du temps	
Anticholinergique -> Lithiases rénales	0,010
Anticholinergique-> Lithiases vésicales	0,019
Anticholinergique-> Infections	0,022
Toxine botulique -> Lithiases rénales	0,010
Toxine botulique -> Lithiases vésicales	0,019
Toxine botulique -> Infections	0,022
Entérocystoplastie -> Lithiases rénales	0,004
Entérocystoplastie -> Lithiases vésicales	0,016
Entérocystoplastie -> Infections	0,008
Anticholinergique-> Toxine botulique	0,143
Toxine botulique-> Entérocystoplastie	0,048
Probabilité dépendante du temps	
<i>Cycle 1 - 3</i>	
Anticholinergique-> Anticholinergique	0,845
Toxine botulique-> Toxine botulique	0,94
Entérocystoplastie (1 ^{ère} année)-> Entérocystoplastie (>1 ^{ère} année)	0,988
Entérocystoplastie (> 1 ^{ère} année)-> Entérocystoplastie (> 1 ^{ère} année)	0,988
ELPIS succès/Brindley succès -> ELPIS succès/Brindley succès	0,988
Mortalité	0,012
<i>Cycle 4 - 8</i>	
Anticholinergique - > Anticholinergique	0,841
Toxine botulique-> Toxine botulique	0,936
Entérocystoplastie (1 ^{ère} année)-> Entérocystoplastie (> 1 ^{ère} année)	0,984
Entérocystoplastie (> 1 ^{ère} année)-> Entérocystoplastie (> 1 ^{ère} année)	0,984
ELPIS succès/Brindley succès -> ELPIS succès/Brindley succès	0,984
Mortalité	0,016
<i>Cycle 9-10</i>	
Anticholinergique -> Anticholinergique	0,836
Toxine botulique-> Toxine botulique	0,931
Entérocystoplastie (1 ^{ère} année)-> Entérocystoplastie (> 1 ^{ère} année)	0,979
Entérocystoplastie (> 1 ^{ère} année)-> Entérocystoplastie (> 1 ^{ère} année)	0,979
ELPIS succès/Brindley succès -> ELPIS succès/Brindley succès	0,979
Mortalité	0,021
Pannes neurostimulateur	
ELPIS/BRINDLEY: taux de panne du récepteur	0,008
ELPIS/BRINDLEY: taux de panne du transmetteur	0,028
ELPIS/BRINDLEY: taux de panne de rupture du câble	0,004

4.1.3 Utilités

Les scores d'utilité ont été extraites de la littérature. La valeur d'utilité différentielle de 0,04 a été retenue comme la valeur minimale cliniquement significative entre la stratégie Brindley et la stratégie ELPIS. Nous avons donc rajouté cette valeur à l'utilité de la thérapie Brindley afin d'avoir l'utilité associée à la thérapie ELPIS. En effet, les sections complètes des racines sacrées postérieures avec la technique de Brindley entraîneraient la disparition de réflexes résiduels, c'est-à-dire sexuels (érection, éjaculation), de défécation ainsi que de possibles lésions cutanées susceptibles d'avoir un impact négatif sur la qualité de vie.

Le tableau ci-dessous récapitule les utilités associées à chaque état de santé :

Tableau 7 - Utilités associés aux états de santé

	Utilité
Anticholinergique/ELPIS échec/Brindley échec	0,554
Toxine Botulique/ELPIS échec/Brindley échec	0,554
Entérocystoplastie/ELPIS échec/Brindley échec	0,348
ELPIS succès	0,714
Brindley succès	0,674

4.1.4 Bilan des paramètres du modèle

Tous les paramètres utilisés dans le modèle ont été détaillés auparavant et sont regroupés dans le tableau ci-dessous.

Par définition, la somme des probabilités des transitions possibles depuis un état de santé est égale à 1. Ainsi certaines probabilités dans notre modèle ont été déduites en appliquant cette règle mathématique.

Tableau 8 - Bilan des paramètres

	Estimation centrale	alpha	Beta	Ecart- type	Référence
Probabilités transitionnelles					
Mortalité (Commune à toutes les stratégies thérapeutiques)					
Mortalité (Cycle 0 - 3)	0,012				(19)
Mortalité (Cycle 4 - 8)	0,016				(19)
Mortalité (Cycle 9 - 10)	0,021				(19)
Non dépendantes du temps					
Anticholinergique -> Toxine botulique	0,143	32,93	198,07		(20)
Toxine botulique -> Entérocystoplastie	0,048	13,89	278,11		(21)
Probabilité du cycle 1 au cycle 3					
Anticholinergique -> Anticholinergique	0,845				Déduction
Toxine botulique -> Toxine botulique	0,94				Déduction
Entérocystoplastie -> Entérocystoplastie	0,988				Déduction
Probabilité du cycle 4 au cycle 8					
Anticholinergique -> Anticholinergique	0,841				Déduction
Toxine botulique -> Toxine botulique	0,936				Déduction
Entérocystoplastie -> Entérocystoplastie	0,984				Déduction
Probabilité du cycle 9 au cycle 10					
Anticholinergique -> Anticholinergique	0,836				Déduction
Toxine botulique -> Toxine botulique	0,931				Déduction
Entérocystoplastie-> Entérocystoplastie	0,979				Déduction
Taux de complications					
Anticholinergique -> Lithiases rénales	0,01	1,332	138,67		(22)
Anticholinergique -> Lithiases vésicales	0,019	2,663	137,34		(22)
Anticholinergique -> Infections	0,022	91,7	4076,3		(23)
Toxine botulique -> Lithiases rénales	0,01	1,332	138,67		(22)
Toxine botulique -> Lithiases vésicales	0,019	2,663	137,34		(22)
Toxine botulique -> Infections	0,022	91,7	4076,3		(23)
Entérocystoplastie -> Lithiases rénales	0,004	0,07	18,93		(24)
Entérocystoplastie -> Lithiases vésicales	0,016	0,303	18,697		(24)
Entérocystoplastie -> Infections	0,008	0,143	18,857		(24)
Taux de pannes du neurostimulateur					
Récepteur	0,008	28	3622		(18)
Transmetteur	0,028	7	241		(18)
Rupture de câbles	0,004	14	3738		(18)
Taux d'efficacité					
ELPIS -> ELPIS succès	0,7	17,5	7,5		Hypothèse
ELPIS -> ELPIS échec	0,3				Hypothèse
BRINDLEY -> BRINDLEY succès	0,6	15	10		(12)
BRINDLEY -> BRINDLEY échec	0,4				(12)
Coûts					
Stimulateur médullaire					
Dispositif médical ELPIS/BRINDLEY	10878				(12, hypothèse)

	Estimation centrale	alpha	Beta	Ecart- type	Référence
Coûts					
Coût injection ELPIS	10000				Hypothèse
Stimulateur médullaire					
Panne du récepteur (GHS + Récepteur)	6490				(18)
Panne du transmetteur	1058				(18)
Panne du récepteur (GHS + récepteur)	3847				(18)
Prise en charge des complications					
Lithiases rénales	988				ENC
Lithiases vésicales	2580				ENC
Infections	3071				ENC
Coûts (valable que pour la 1^{ère} année)					
Anticholinergique	9870	13,93	708,81	2645	(12)
Toxine Botulique	11233				ENC
Entérocystoplastie	14789				ENC
ELPIS échec [1 ^{ère} intention (anticholinergique)]	30748				(12, hypothèse)
ELPIS échec [2 ^{ème} intention (Toxine botulique)]	32111				(12,ENC,hypothèse)
Brindley échec [1 ^{ère} intention anticholinergique]]	44230				(12, déduction)
Brindley échec [2 ^{ème} intention (Toxine botulique)]	45593				(12, ENC)
ELPIS Succès	24870				(12, hypothèse)
Brindley succès	39732	102,6	387,29	3922,7	(12)
Prise en charge de routine (au-delà de la 1^{ère} année)					
Anticholinergique	9870				(12)
Toxine Botulique	11233				ENC
Entérocystoplastie	9683				ENC
Coût BRINDLEY Succès et ELPIS succès (routine)	3992	2,332	1711,8	2614	(12, ENC)
Utilités					
Anticholinergique	0,554	19,92	16,035	0,082	(18)
Toxine Botulique	0,554	19,92	16,035	0,082	hypothèse
Entérocystoplastie	0,348	29,41	55,095	0,052	(18)
ELPIS succès	0,714	15,55	7,524	0,096	hypothèse
Brindley succès	0,674	15,55	7,524	0,096	(18)

4.2 Estimation centrale du ratio coût-utilité

Pour un horizon temporel de 10 ans, avec une actualisation annuelle de 4 % et une cohorte de départ de 1000 patients, les coûts, les QALYs, le différentiel de coûts et de QALYs sont résumés respectivement dans le Tableau 9 et le Tableau 10.

Tableau 9 - Coûts et QALYs des stratégies thérapeutiques

	Stratégie de référence	Stratégie thérapie ELPIS	Stratégie technique de Brindley
Coûts	80 233 183,44 €	69 251 010,46 €	88 008 684,46 €
QALYs	2664,71	4818,7	4329,18

Tableau 10 - Différentiel de coûts et de QALYs des stratégies thérapeutiques

	ELPIS versus stratégie de référence	ELPIS versus technique de Brindley
Différentiel de coûts	-10 982 172,98 €	-18 757 674,00 €
Différentiel de QALYs	2154	489,53

Le RCU de la stratégie thérapie ELPIS comparativement à la stratégie de référence est donc estimé à -5 098,52 € par QALY gagné.

Ce RCU s'interprète de la manière suivante : le gain d'une année de vie en parfaite santé avec la thérapie ELPIS s'accompagne d'une économie de 5 098,52 € pour l'Assurance Maladie, comparativement à la stratégie de référence, sur un horizon temporel de 10 ans.

4.3 Analyse probabiliste

1) Stratégie ELPIS versus stratégie thérapeutique de référence

Le plan coût-efficacité montrant la distribution des 1000 RCU obtenus par simulation de Monte Carlo est présenté Figure 10.

Les RCU sont distribués comme suit :

- 81,1 % dans le cadran Sud-Est : la stratégie ELPIS est plus efficace et moins coûteuse que la stratégie de référence. A 81,1% la stratégie ELPIS domine la stratégie thérapeutique de référence.
- 18,9 % dans le cadran Nord-Est : la stratégie ELPIS est plus efficace et plus coûteuse que la stratégie de référence.

La courbe d'acceptabilité est représentée Figure 13.

Si la société consent à payer 30 000 € pour gagner une année de vie en parfaite santé, alors la thérapie ELPIS a 99,7 % de chance d'être efficiente comparativement à la stratégie de référence.

Figure 10 - Plan coût-utilité avec distribution des RCU des 1000 itérations de la simulation de Monte Carlo de la stratégie ELPIS comparativement à la stratégie de référence

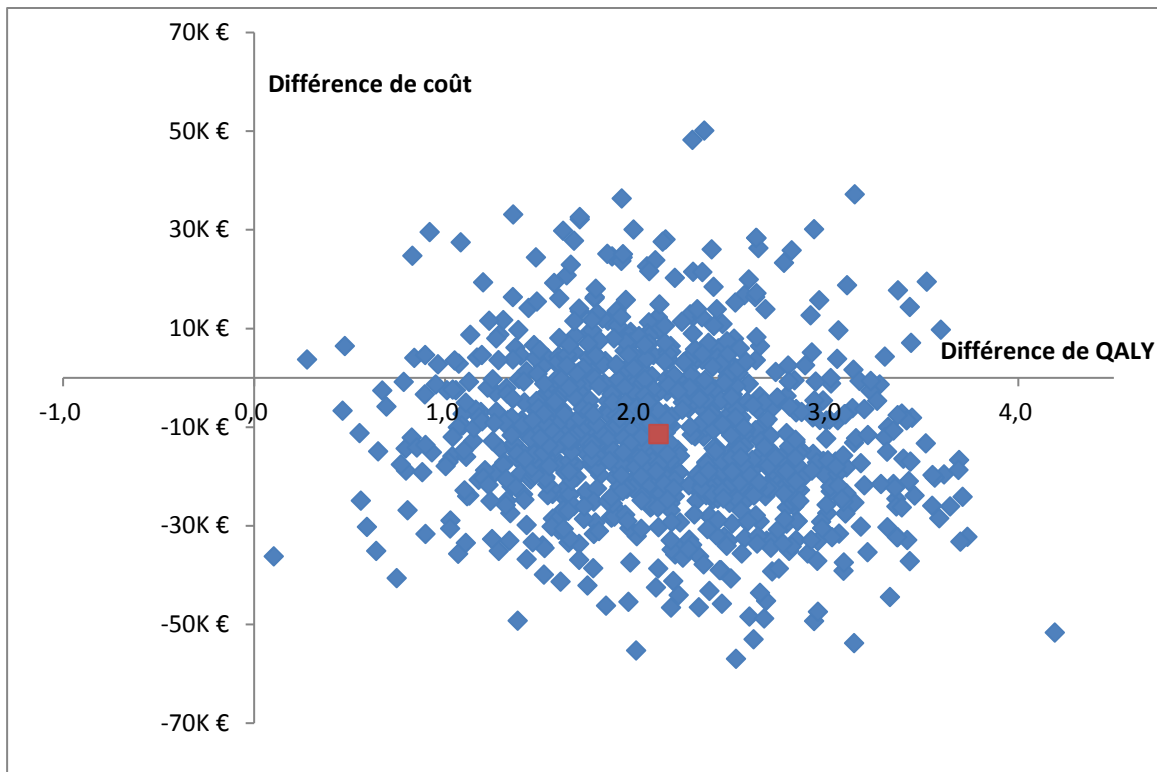
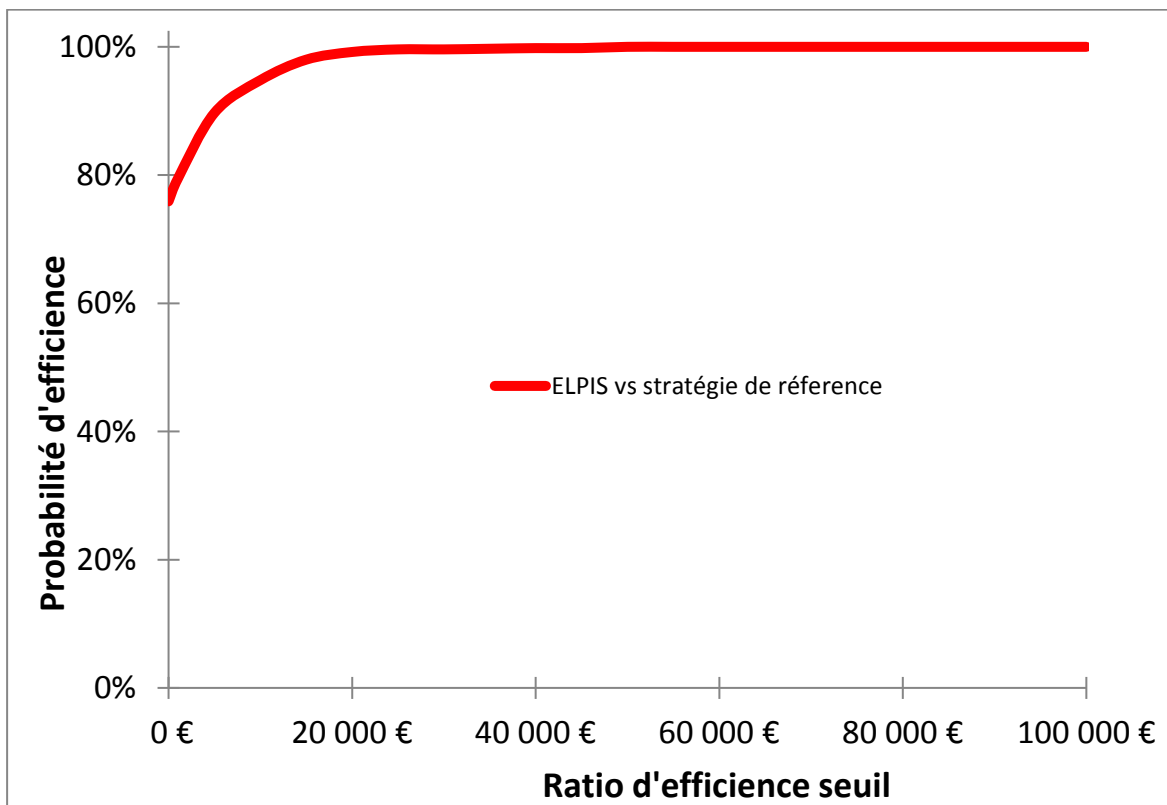


Figure 11 - Courbe d'acceptabilité du ratio-coût-utilité, en fonction du ratio d'efficience seuil de la stratégie ELPIS comparativement à la stratégie de référence



2) Stratégie ELPIS versus la technique de Brindley

Le RCU de la stratégie thérapie ELPIS comparativement à la stratégie technique de Brindley est donc estimé à -38 317,83 € par QALY gagné. Ce RCU s'interprète comme suit :

Le gain d'une année de vie en parfaite santé avec la thérapie ELPIS s'accompagne d'une économie de 38 317,83 € pour l'Assurance Maladie, comparativement à la technique de Brindley, sur un horizon temporel de 10 ans.

Le plan coût-efficacité montrant la distribution des 1000 RCU obtenus par simulation de Monte Carlo est présenté Figure 12.

Les RCU sont distribués comme suit :

- 73,3 % dans le quadrant Sud-Est : la stratégie ELPIS est plus efficace et moins coûteuse que la technique Brindley. La stratégie ELPIS est une stratégie dominante.
- 26,1 % dans le quadrant Sud-Ouest : la stratégie ELPIS est moins efficace et moins coûteuse que la technique de Brindley.
- 0,4 % dans le quadrant Nord-Ouest : la stratégie ELPIS est moins efficace et plus coûteuse.
- 0,2 % dans le quadrant- Nord-Est : la stratégie ELPIS est plus efficace et plus coûteuse que la technique de Brindley.
- La courbe d'acceptabilité est représentée Figure 13.

Lorsque la société consent à payer 30 000 € pour avoir une année de vie en parfaite santé, la probabilité que la thérapie ELPIS soit coût-efficace comparativement à la technique de Brindley est de 90,8 %.

Dans la plupart des évaluations médico-économiques d'interventions en santé, la courbe d'acceptabilité est croissante en fonction du ratio d'efficacité seuil (consentement ou propension à payer de la société pour avoir une année de vie en parfaite santé). Cela s'explique par le fait qu'en général, les innovations thérapeutiques sont plus coûteuses et plus efficaces.

La thérapie ELPIS fait exception car elle est moins coûteuse et plus efficace. Dans notre étude, la distribution des RCU se trouvent majoritairement dans le quadrant Sud-Est (73,3 % des RCU sont dans le quadrant le plus efficace et le moins coûteux) et Sud-Ouest (26,1 % des RCU sont dans le quadrant moins efficace et moins coûteux). La courbe d'acceptabilité coupe l'axe y (différentiel de coût entre le coût ELPIS et la technique Brindley) à 100 % parce que 99,4 % (quadrant Sud) de la distribution du RCU concerne des économies réalisées (« *cost-savings* ») grâce à la thérapie ELPIS. La courbe d'acceptabilité asymptote a une valeur inférieure à 100 % parce que les QALYs gagnés ne concernent pas toutes les 1000 distributions des RCU (23,6 % + 0,3 % soit 26,5 % de RCU moins efficaces). Il en résulte une courbe d'acceptabilité qui décroît en fonction du ratio d'efficacité seuil (25).

Figure 12 - Plan coût-utilité avec distribution des RCU des 1000 itérations de la simulation de Monte Carlo de la stratégie ELPIS comparativement à la technique Brindley

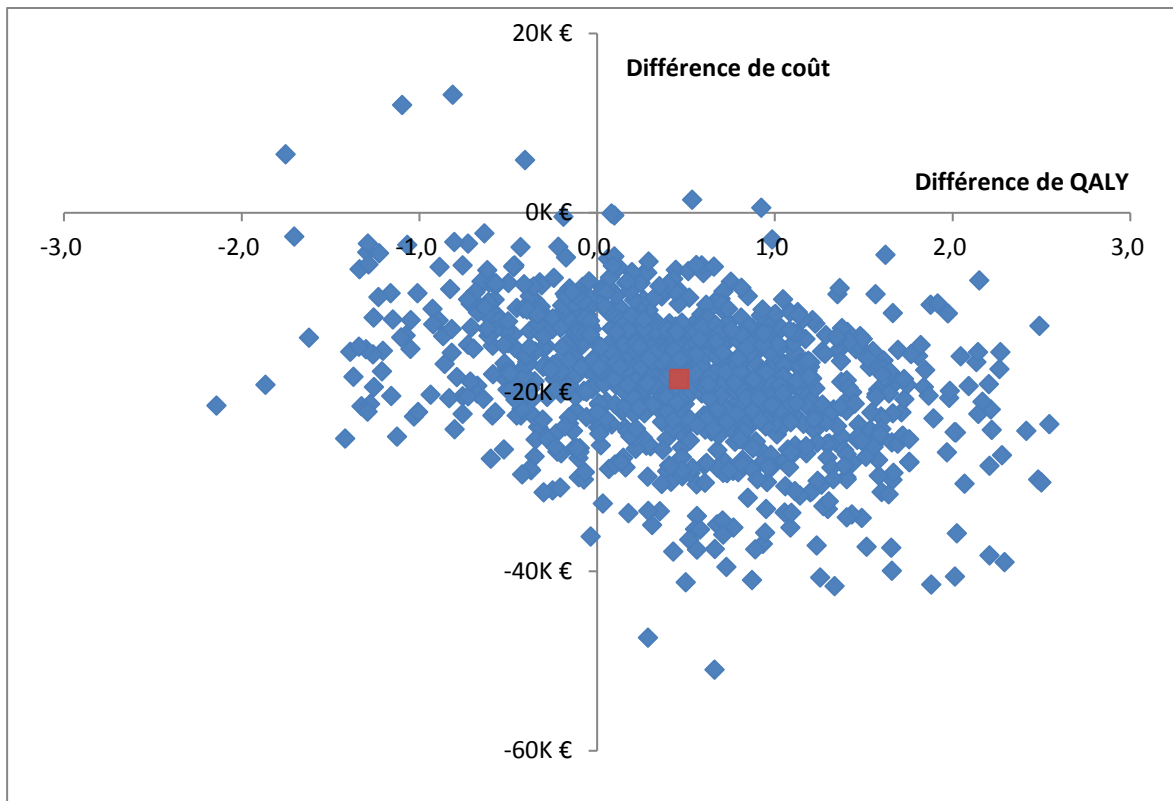
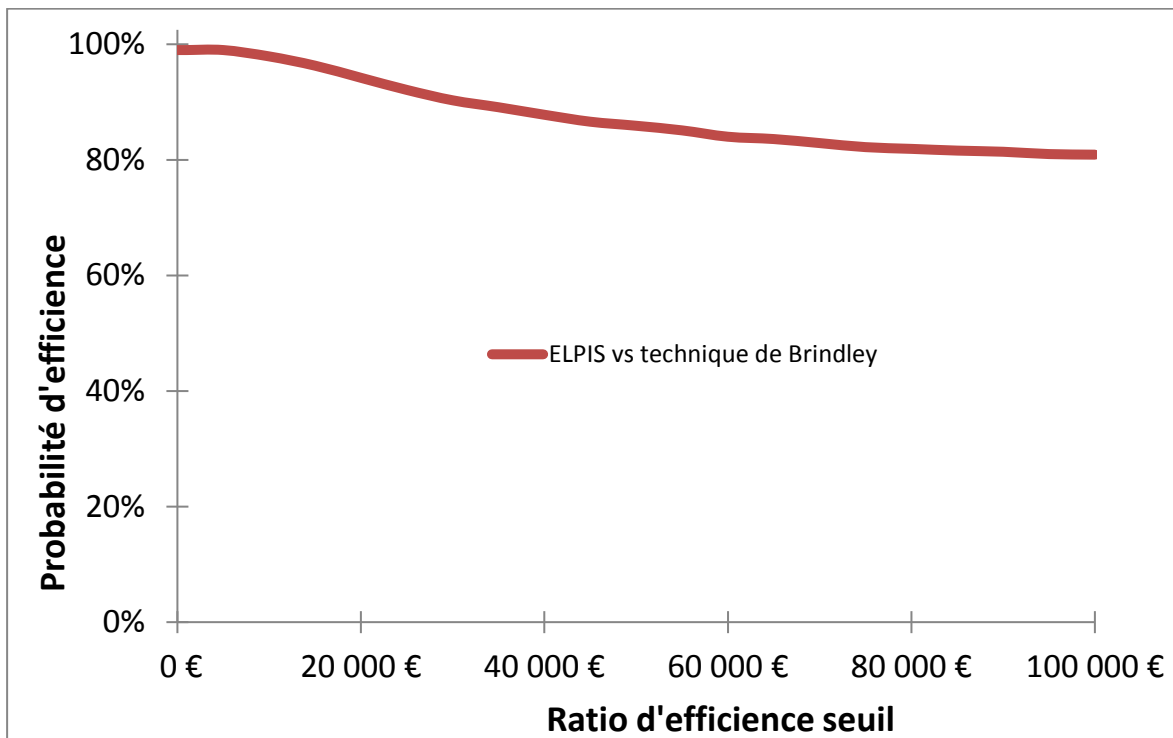


Figure 13 - Courbe d'acceptabilité du ratio-coût-utilité, en fonction du ratio d'efficience seuil de la stratégie ELPIS comparativement à la technique de Brindley



3) Analyse de scenarios

Les résultats des différentes analyses de scénarios sont résumés Tableau 11.

Le plan coût-efficacité, la courbe d'acceptabilité des différents scénarios sont présentés en annexe.

✓ Comparaison de la thérapie ELPIS à la stratégie de référence

La thérapie ELPIS comparativement à la stratégie de référence quel que soit le scénario est coût-efficace au ratio seuil de 30 000 € avec des probabilités d'efficacité de plus de 97 % dans chaque scénario malgré les hypothèses très en défaveur de la thérapie ELPIS. Ces résultats assez homogènes démontrent la robustesse de notre analyse.

✓ Comparaison de la thérapie ELPIS à la technique de Brindley

L'analyse des différents scénarios montre des RCU inhomogènes. Le gain en QALY est relativement faible ce qui explique des RCU élevés. Les RCU sont très sensibles aux coûts et aux scores d'utilité.

Pour les analyses de scénarios « Efficacité 60 % et utilité 0,01 » et « Efficacité 60 %, utilité 0,01 et coût 15 000 », le gain en QALY est relativement très faible avec des différentiels de QALY relativement élevés, ce qui explique des RCU très élevés. Dans ce cas de figure, une analyse de minimisation des coûts pourrait se discuter. Compte tenu du différentiel de coût négatif dans ces deux scénarios, on peut se douter que dans l'éventualité d'une étude de minimisation des coûts, que la thérapie ELPIS serait l'option la moins coûteuse.

Tableau 11 - Récapitulatif des différentes analyses de scénarios

Analyse de scénarios	Différentiel		RCU	Distribution selon les cadrans (%)				Probabilité d'efficience			
	Coût (€)	QALY		Nord-Est	Sud-Est	Nord-Ouest	Sud-Ouest	λ = 0 €	λ = 30 000 €		
Thérapie ELPIS vs stratégie de référence	Efficacité à 60 % et coût à 20 000 €	3 491 385	1 846	1 891	59,8	40	0,2	0	40	98,3	
	Le gain d'un QALY avec la thérapie ELPIS engendre un surcoût de 1 891 € à l'Assurance maladie, comparativement à la stratégie de référence										
	Efficacité 50 % et coût 20 000 €	8 024 943	1 539	5 216	19	81	0	0	81,1	99,7	
	Le gain d'un QALY avec la thérapie ELPIS engendre un surcoût de 2 159 € à l'Assurance maladie, comparativement à la stratégie de référence										
	Efficacité 60 % et utilité 0,01	-6 448 615	1 710	-3 771	29,5	70,3	0	0,2	70,5	99,1	
	Le gain d'un QALY avec la thérapie ELPIS s'accompagne d'une économie de 3 771 € à l'Assurance maladie, comparativement à la stratégie de référence										
	Efficacité 50 % et utilité 0,01	-1 915 057	1 425	-1 344	44,8	55	0	0,2	55,2	98,8	
Le gain d'un QALY avec la thérapie ELPIS s'accompagne d'une économie de 1 344 € à l'Assurance maladie, comparativement à la stratégie de référence											
Efficacité 60 %, utilité 0,01 et coût 15 000 €	-1 478 615	1 710	-865	43	56,9	0,1	0	56,9	98,7		
Le gain d'un QALY avec la thérapie ELPIS s'accompagne d'une économie de 865 € à l'Assurance maladie, comparativement à la stratégie de référence											
Efficacité 50 %, utilité 0,01 et coût 15 000 €	3 054 943	1 425	2 144	62,8	37,2	0	0	37,2	97,8		
Le gain d'un QALY avec la thérapie ELPIS engendre un surcoût de 1 891 € à l'Assurance maladie, comparativement à la stratégie de référence											
Thérapie ELPIS vs technique de Brindley	Efficacité 60 % et coût à 20 000	-4 284 116	182	-23 563	10,2	51,3	15,5	23	74,3	65,7	
	La thérapie ELPIS est moins coûteuse et plus efficace comparativement à la stratégie de Brindley										
	Efficacité 50 % et coût 20 000	249 442	-126	-1 981	0	71	0	28	99,5	88,2	
	La thérapie ELPIS est plus coûteuse et moins efficace.										
	Efficacité 60 % et utilité 0,01	-14 224 116	45	-312 936	0,5	54,7	1,9	42,9	97,6	75,9	
	La thérapie ELPIS est moins coûteuse et plus efficace comparativement à la stratégie de Brindley										
	Efficacité 50 % et utilité 0,01	-9 690 558	-240	40 456	1,7	35,5	9,4	53,4	88,9	54	
La thérapie ELPIS est moins coûteuse et moins efficace comparativement à la stratégie de Brindley											
Efficacité 60 %, utilité 0,01 et coût 15 000	-9 254 116	45	-203 594	2,1	51,5	7,3	39,1	90,6	67,3		
La thérapie ELPIS est moins coûteuse et plus efficace comparativement à la stratégie de Brindley											
Efficacité 50 %, utilité 0,01 et coût 15 000	-4 720 558	-240	19 707	4,7	33	21,2	41,1	74,1	47		
La thérapie ELPIS est moins coûteuse et moins efficace comparativement à la stratégie de Brindley											

5. DISCUSSION

L'étude a permis d'estimer le RCU de la thérapie ELPIS comparativement à deux stratégies de prise en charge des troubles mictionnels chez les patients blessés médullaires.

Le ratio coût-utilité de la stratégie ELPIS comparativement à la stratégie de référence a été estimé à -5 098,52 par QALY gagné. Ce RCU est associé à une probabilité d'efficacité de 99,7 % dans l'analyse probabiliste.

Quant au RCU de la thérapie ELPIS comparativement à la technique de Brindley, il a été estimé à -38 317,83 € par QALY gagné. Ce RCU est associé à une probabilité d'efficacité de 90,8 % dans l'analyse probabiliste.

Notre analyse principale démontre que la thérapie ELPIS serait coût-efficace avec les hypothèses de notre modèle. Elle permettrait à l'Assurance Maladie de réaliser des économies par année de vie en parfaite santé gagnée. La différence de coûts entre les stratégies comparées est relativement importante avec un différentiel de QALY relativement faible, ce qui explique une probabilité d'efficacité élevée.

5.1 Limites de l'étude

La thérapie ELPIS n'est pas encore sur le marché. Nous avons donc formulé des hypothèses sur l'efficacité, la qualité de vie et le coût de cette thérapeutique. Il se pourrait que les résultats soient sensiblement différents des études en vie réelle. Il existe donc des limites communes à l'utilisation de modèle d'évaluation médico-économique, qui sont dans la majorité des cas, une simplification d'un problème médical complexe. Il n'est cependant pas possible de réaliser un essai thérapeutique sur 10 ans. Dans l'optique d'une innovation thérapeutique qui n'est pas encore commercialisée, la modélisation reste la méthode la plus adaptée pour estimer les conséquences en termes de coûts et de résultats attendus compte tenu des données disponibles.

La littérature spécifique sur la prise en charge des blessés médullaires en France est très peu fournie. En effet, nous n'avons pas retrouvé de données françaises sur les complications des différentes stratégies de prises en charge. Les utilités et l'occurrence d'une lithiase vésicale, d'une lithiase rénale, d'une infection urinaire symptomatique n'ont pas été estimées chez des patients français. L'extrapolation de ces données est donc à prendre en considération lors de l'interprétation des résultats. En effet, la prise en charge donc l'efficacité, la qualité de vie, la survenue de ces complications peuvent différer d'un pays à l'autre et donc ne pas être transposables à des patients français. De plus, le manque de définition uniforme de l'infection urinaire symptomatique nécessitant une prise en charge hospitalière est source de grande incertitude.

Nous avons également utilisé le taux de mortalité par âge de patients non français. Il peut ne pas être représentatif de la population française, cependant il s'agissait de l'estimation la plus robuste que nous avons pu trouver dans la littérature.

Dans la littérature, il arrive que des patients soient traités par une association d'anticholinergiques (26,27) lorsque la monothérapie s'avère inefficace. Nous n'avons pas jugé utile de prendre en compte ce type de prise en charge au vu du coût relativement faible des anticholinergiques qui n'aurait donc pas d'impact sur nos résultats.

La rhizotomie chez les patients chez qui la stimulation des racines sacrées est en échec, serait associée à une moindre consommation d'anticholinergiques. Dans notre étude, nous n'avons pas tenu compte de ce paramètre. En considérant une consommation identique d'anticholinergique chez les patients en « ELPIS échec », nous avons sans doute maximisé le coût de la thérapie « ELPIS échec » et « Brindley échec ».

Nous n'avons pas trouvé dans la littérature d'étude spécifique de la qualité de vie chez les patients blessés médullaire traités par toxine botulique. Nous avons donc fait l'hypothèse d'un score d'utilité identique chez les patients traités par anticholinergique ou toxine botulique. Compte tenu de l'absence d'effets indésirables muscariniques, le score d'utilité des patients traités par toxine botulique a été sans doute sous-estimé.

Dans la grande majorité des cas, les études cliniques ont été conçues pour évaluer la qualité de vie en utilisant des échelles spécifiques cliniques. Cependant, les échelles cliniques ne sont pas utilisables en l'état dans des modèles d'évaluation médico-économique. L'utilisation d'un algorithme de conversion des échelles spécifiques en score d'utilité selon l'échelle EQ-5D adaptée à l'évaluation médico-économique est indispensable. La limite de l'algorithme d'Ara et al. (28) utilisée dans l'article de C. Molière et al. (18) dont nous avons extrait les scores d'utilité est qu'il surestime les scores d'utilité bas et sous-estime les scores d'utilité haut. Néanmoins, cela n'a pas d'incidence sur les résultats de notre étude car les scores d'utilité utilisés sont intermédiaires.

Nous avons fait l'hypothèse que la probabilité d'avoir une lithiase vésicale était indépendante de celle d'avoir une lithiase rénale et vice versa. Sur un point de vue physiopathologique, on peut légitimement penser que la probabilité d'avoir un type de lithiase particulier serait corrélée et qu'en plus, il existerait une corrélation entre le fait d'avoir une deuxième lithiase si on a déjà eu une première lithiase. En l'absence de données nous avons considéré que l'incidence d'avoir une lithiase rénale était indépendante de celle d'avoir une lithiase vésicale.

5.2 Points forts de l'étude

Nous avons rempli notre objectif qui était d'estimer le RCU de la thérapie ELPIS comparativement à deux stratégies de prise en charge des troubles mictionnels chez les patients blessés médullaires.

Pour ce qui concerne la valorisation des coûts, notre étude est fondée sur des données d'une étude française et sur l'ENC ce qui nous permis d'avoir une valorisation la plus proche possible de la prise en charge de l'incontinence urinaire et de ses complications dans un contexte français.

Les hypothèses de la thérapie ELPIS ont été effectuées en fonction de l'efficacité de la technique de Brindley. L'efficacité de la technique de Brindley et donc de la thérapie ELPIS est plus faible que dans d'autres études. En effet, une revue de la littérature de Ren J. et al (2016) (9) ayant analysé 20 articles de groupe de patients traités par la technique de Brindley a trouvé des taux de succès (pourcentage de miction réalisée avec la neurostimulation) de 58 % à 91 %. Dans cette revue de la littérature, une seule étude a montré une efficacité inférieure à 60 %. Nous avons fait le choix d'un taux d'efficacité relativement faible car, dans notre modèle, les patients en succès étaient considérés comme n'ayant plus du tout de troubles mictionnels. De plus, l'étude Brindley étant une étude multicentrique française permet une extrapolation des résultats en termes d'efficacité. En dépit de ces hypothèses défavorables, la thérapie ELPIS a été coût-efficace comparativement à la stratégie de référence.

L'introduction d'une correction d'un demi-cycle a également permis de prendre en compte le fait que le logiciel Microsoft Excel 2016© ne réalise les transitions qu'en début de cycle. Nous avons donc estimé au mieux le RCU.

Les recommandations de bonne pratique, élaborées par l'ISPOR (15), les recommandations de la HAS (11) ont été scrupuleusement respectées tout au long de ce travail. Le choix des différentes distributions dans l'analyse probabiliste, distribution Bêta pour les probabilités de transition et les utilités, distribution gamma pour les coûts a été réalisé selon les recommandations.

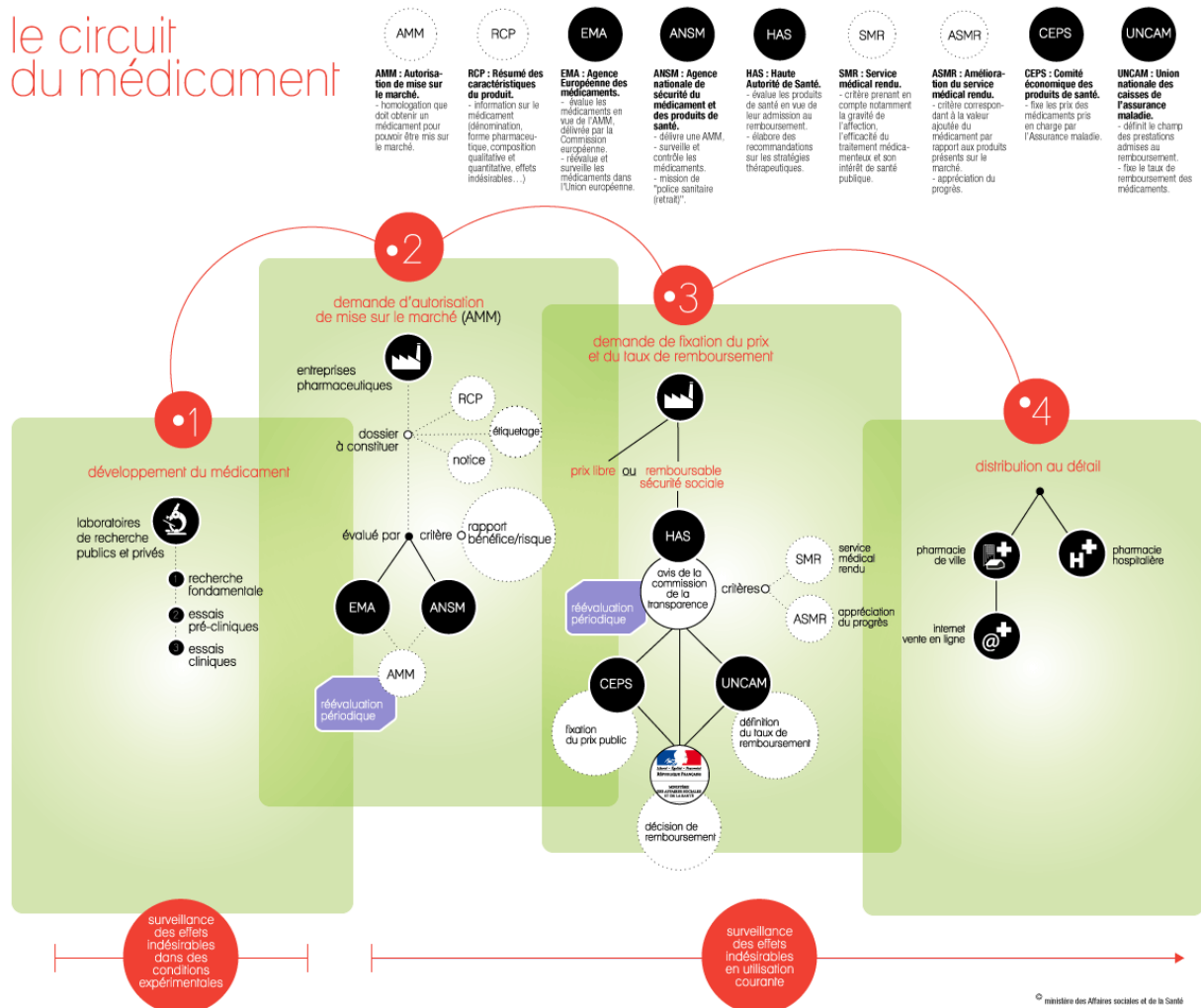
L'analyse probabiliste et les analyses de scénarios nous ont permis de tenir compte de l'incertitude sur la valeur des paramètres et sur les hypothèses de nos paramètres. Nous avons donc un résultat robuste, susceptible d'aider les décideurs dans leur prise de décision.

5.3 Perspectives

L'accès au marché d'une innovation thérapeutique est le fruit d'une longue recherche et d'investissements financiers conséquents impliquant une action coordonnée et complémentaire de plusieurs équipes :

- ✓ Chercheurs/développeurs
- ✓ Marketing et finance
- ✓ Juridique
- ✓ Réglementaire
- ✓ Affaires publiques et institutionnelles
- ✓ Pharmacovigilance
- ✓ Affaires médicales
- ✓ Epidémiologie/recherche clinique/économie de la santé
- ✓ Market access / prix et remboursement

Figure 14 - Circuit du médicament : du développement à la mise sur le marché



Afin d'anticiper et préparer au mieux l'arrivée de cette innovation thérapeutique, il serait intéressant de mener une étude de coûts chez les patients blessés médullaires selon leur étiologie via le SNIIRAM (Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance

Maladie). Cette étude permettrait d'avoir le coût réel de la prise en charge du patient traumatisé médullaire et de réduire l'incertitude autour de la valeur des paramètres de coûts.

Notre analyse d'efficacité pourrait être complétée par une analyse d'impact budgétaire. L'analyse d'impact budgétaire évalue les conséquences, sur le budget d'un (ou de) financeur(s) déterminé(s), de l'introduction et de la diffusion sur le marché d'une intervention de santé. Elle vise à documenter la viabilité ou l'accessibilité financière de l'introduction de l'intervention évaluée. Elle constitue une aide pour la prise de décision concernant le financement des interventions de santé et représente une approche complémentaire à l'approche coût-efficacité/coût-utilité (29).

Des rencontres précoces avec les agences d'évaluation des technologies de santé (HAS en France) et/ou la Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), commission de l'EMA, seront sans doute utiles pour le plan de développement de la thérapie ELPIS. L'objectif est d'échanger entre partenaires avant la mise en œuvre du programme de développement clinique envisagé, afin d'anticiper au mieux le recueil de données cliniques répondant aux exigences de l'évaluation des technologies de santé en vue de leur accès au marché. L'enjeu est de favoriser le recueil de données cliniques pertinentes et d'identifier les comparateurs pertinents du point de vue des autorités de régulation du médicament et des dispositifs médicaux.

6. CONCLUSION

Nous sommes parvenus à atteindre notre objectif et notre étude permet de proposer aux développeurs de la thérapie ELPIS de disposer de résultats médico-économiques, reproductibles et interprétables. Il est intéressant de noter que la modélisation médico-économique peut servir à estimer les coûts et les conséquences futures d'une thérapeutique non encore commercialisée et de prédire les futures économies que pourrait faire gagner cette innovation thérapeutique à la société.

Ce résultat pourrait aider d'éventuels investisseurs capables de supporter les coûts de développement clinique de la thérapie ELPIS au vu de son potentiel clinique et des économies qu'elle pourrait faire réaliser à l'Assurance Maladie.

La prise en charge des troubles mictionnels par la thérapie ELPIS fait intervenir 2 technologies associées :

- Un médicament de thérapie génique pour la déafférentation spécifique de la vessie
- Un dispositif médical implantable de neurostimulation sacrée, permettant la miction

Dans un contexte plus large, les procédures d'accès au marché des thérapeutiques médicamenteuses associées à un dispositif médical sont beaucoup plus longues que l'accès au marché des médicaments non associés aux dispositifs médicaux. Pour qu'une thérapeutique médicamenteuse associée à un dispositif médical soit remboursée par l'Assurance Maladie, la création d'un acte est indispensable. Cette création d'acte relève de la compétence des sociétés savantes. Les délais de création d'acte qui sont relativement longs se rajoutent à la procédure classique d'accès au marché.

En Europe, le premier médicament de thérapie génique a été approuvé fin 2012. Il s'agit du Glybera, injectable par voie intramusculaire, indiqué en cas de déficit familial en lipoprotéine lipase. Cet exemple souligne les difficultés de développement de la thérapie génique et en même temps donne un espoir pour sa mise sur le marché.

La thérapie ELPIS, thérapie révolutionnaire dans la prise en charge des patients blessés médullaires, est susceptible d'améliorer la qualité de vie des patients et surtout comme le montre notre étude d'être coût-efficace par rapport aux stratégies thérapeutiques actuelles.

Notre étude met l'accent sur l'intérêt clinique et économique de la thérapie ELPIS dans le traitement des troubles mictionnels dans les lésions médullaires d'étiologie traumatique.

REFERENCES

1. Minaire P, Castanier M, Girard R, Berard E, Deidier C, Bourret J. Epidemiology of spinal cord injury in the Rhône-Alpes Region, France, 1970-75. *Paraplegia*. mai 1978;16(1):76-87.
2. Albert T, Ravaud J-F, Tetrafigap group. Rehabilitation of spinal cord injury in France: a nationwide multicentre study of incidence and regional disparities. *Spinal Cord*. juin 2005;43(6):357-65.
3. Perrouin-Verbe B. Évolution épidémiologique des lésions médullaires. /data/revues/18770657/v55sS1/S1877065712005118/ [Internet]. 8 sept 2012 [cité 20 août 2017]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/749660>
4. Schurch B, de Sèze M, Pierre Denys, Chartier-Kastler E, Haab F, Everaert K, et al. Botulinum toxin type a is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: results of a single treatment, randomized, placebo controlled 6-month study. *J Urol*. juill 2005;174(1):196-200.
5. Brindley GS, Craggs MD. A technique for anodally blocking large nerve fibres through chronically implanted electrodes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. déc 1980;43(12):1083-90.
6. Vignes J-R, De Seze M, Sesay M, Barat M, Guerin J. [Anterior sacral root stimulation with dorsal rhizotomy (Brindley technique)]. *Neurochirurgie*. mai 2003;49(2-3 Pt 2):383-94.
7. Diokno A, Sand P, Labasky R, Sieber P, Antoci J, Leach G, et al. Long-term safety of extended-release oxybutynin chloride in a community-dwelling population of participants with overactive bladder: a one-year study. *Int Urol Nephrol*. 2002;34(1):43-9.
8. Wu S-Y, Jiang Y-H, Kuo H-C. Long-term Outcomes of Augmentation Enterocystoplasty in Patients With End-Stage Bladder Diseases: A Single-Institute Experience Involving 102 Patients. *Int Neurourol J*. juin 2017;21(2):133-8.
9. Ren J, Chew DJ, Biers S, Thiruchelvam N. Electrical nerve stimulation to promote micturition in spinal cord injury patients: A review of current attempts. *Neurourol Urodyn*. mars 2016;35(3):365-70.
10. Martens FMJ, den Hollander PP, Snoek GJ, Koldewijn EL, van Kerrebroeck PEVA, Heesakkers JPFA. Quality of life in complete spinal cord injury patients with a Brindley bladder stimulator compared to a matched control group. *Neurourol Urodyn*. avr 2011;30(4):551-5.
11. Haute Autorité de Santé - Evaluation & Recommandation > Évaluation Médico-économique - Portail - Évaluation Médico-économique [Internet]. [cité 22 août 2017]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/fc_1250026/fr/evaluation-medico-economique

12. Bénard A, Verpillot E, Grandoulier A-S, Perrouin-Verbe B, Chêne G, Vignes J-R, et al. Comparative cost-effectiveness analysis of sacral anterior root stimulation for rehabilitation of bladder dysfunction in spinal cord injured patients. *Neurosurgery*. oct 2013;73(4):600-608; discussion 608.
13. Lonjon N, Perrin FE, Lonjon M, Fattal C, Segnarbieux F, Privat A, et al. [Acute traumatic spinal cord injuries: Epidemiology and prospects]. *Neurochirurgie*. oct 2012;58(5):293-9.
14. ISPED-Enseignement à Distance > Diplômes d'Université > Méthodes et Pratique Evaluation Médico-économique [Internet]. [cité 18 sept 2017]. Disponible sur: <http://ead.isped.u-bordeaux2.fr/Default.aspx?tabid=220>
15. Caro JJ, Briggs AH, Siebert U, Kuntz KM, ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force. Modeling good research practices--overview: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--1. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. oct 2012;15(6):796-803.
16. Barendregt JJ. The half-cycle correction: banish rather than explain it. *Med Decis Mak Int J Soc Med Decis Mak*. août 2009;29(4):500-2.
17. Référentiel national de coûts des prises en charges (ENC) | Stats ATIH [Internet]. [cité 19 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.scansante.fr/applications/donnees-de-couts>
18. Morlière C, Verpillot E, Donon L, Salmi L-R, Joseph P-A, Vignes J-R, et al. A cost-utility analysis of sacral anterior root stimulation (SARS) compared with medical treatment in patients with complete spinal cord injury with a neurogenic bladder. *Spine J Off J North Am Spine Soc*. 1 déc 2015;15(12):2472-83.
19. Devivo MJ. Epidemiology of traumatic spinal cord injury: trends and future implications. *Spinal Cord*. mai 2012;50(5):365-72.
20. Hadiji N, Previnaire JG, Benbouzid R, Robain G, Leblond C, Mieusset R, et al. Are oxybutynin and trospium efficacious in the treatment of detrusor overactivity in spinal cord injury patients? *Spinal Cord*. sept 2014;52(9):701-5.
21. Joussain C, Popoff M, Phé V, Even A, Bosset P-O, Pottier S, et al. Long-term outcomes and risks factors for failure of intradetrusor onabotulinumtoxin A injections for the treatment of refractory neurogenic detrusor overactivity. *Neurourol Urodyn*. 26 juill 2017;
22. Ku JH, Jung TY, Lee JK, Park WH, Shim HB. Risk factors for urinary stone formation in men with spinal cord injury: a 17-year follow-up study. *BJU Int*. avr 2006;97(4):790-3.
23. Manack A, Motsko SP, Haag-Molkenteller C, Dmochowski RR, Goehring EL, Nguyen-Khoa B-A, et al. Epidemiology and healthcare utilization of neurogenic bladder patients in a US claims database. *Neurourol Urodyn*. mars 2011;30(3):395-401.
24. Gurung PMS, Attar KH, Abdul-Rahman A, Morris T, Hamid R, Shah PJR. Long-term outcomes of augmentation ileocystoplasty in patients with spinal cord injury: a minimum of 10 years of follow-up. *BJU Int*. avr 2012;109(8):1236-42.

25. Fenwick E, O'Brien BJ, Briggs A. Cost-effectiveness acceptability curves--facts, fallacies and frequently asked questions. *Health Econ.* mai 2004;13(5):405-15.
26. Nardulli R, Losavio E, Ranieri M, Fiore P, Megna G, Bellomo RG, et al. Combined antimuscarinics for treatment of neurogenic overactive bladder. *Int J Immunopathol Pharmacol.* mars 2012;25(1 Suppl):35S-41S.
27. Cameron AP, Wallner LP, Tate DG, Sarma AV, Rodriguez GM, Clemens JQ. Bladder management after spinal cord injury in the United States 1972 to 2005. *J Urol.* juill 2010;184(1):213-7.
28. Ara R, Brazier J. 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 J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* déc 2008;11(7):1131-43.
29. Haute Autorité de Santé - Choix méthodologiques pour l'analyse de l'impact budgétaire à la HAS [Internet]. [cité 10 sept 2017]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2730306/fr/choix-methodologiques-pour-l-analyse-de-l-impact-budgetaire-a-la-has

LISTE DES FIGURES

Figure 1 - Contrôle neuronal de la vessie (miction et continence urinaire)	7
Figure 2 - Schéma de l'innervation vésicale	8
Figure 3 - Algorithme de prise en charge des troubles vésico-sphinctériens après lésion médullaire	11
Figure 4 - Classification des modèles de décisions	19
Figure 5 - Représentation schématique de l'évolution de la cohorte des patients de la stratégie de référence	21
Figure 6 - Représentation schématique de l'évolution de la cohorte des patients de la stratégie BRINDLEY	23
Figure 7 - Représentation schématique de l'évolution de la cohorte des patients de la stratégie ELPIS	24
Figure 8 - Représentation graphique du modèle de Markov	26
Figure 9 - Plan coût-efficacité	32
Figure 10 - Plan coût-utilité avec distribution des RCU des 1000 itérations de la simulation de Monte Carlo de la stratégie ELPIS comparativement à la stratégie de référence	45
Figure 11 - Courbe d'acceptabilité du ratio-coût-utilité, en fonction du ratio d'efficacité seuil de la stratégie ELPIS comparativement à la stratégie de référence	45
Figure 12 - Plan coût-utilité avec distribution des RCU des 1000 itérations de la simulation de Monte Carlo de la stratégie ELPIS comparativement à la technique Brindley	47
Figure 13 - Courbe d'acceptabilité du ratio-coût-utilité, en fonction du ratio d'efficacité seuil de la stratégie ELPIS comparativement à la technique de Brindley	47
Figure 15 - Circuit du médicament : du développement à la mise sur le marché	53
Figure 16 - Accès au marché des médicaments en primo inscription	62

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

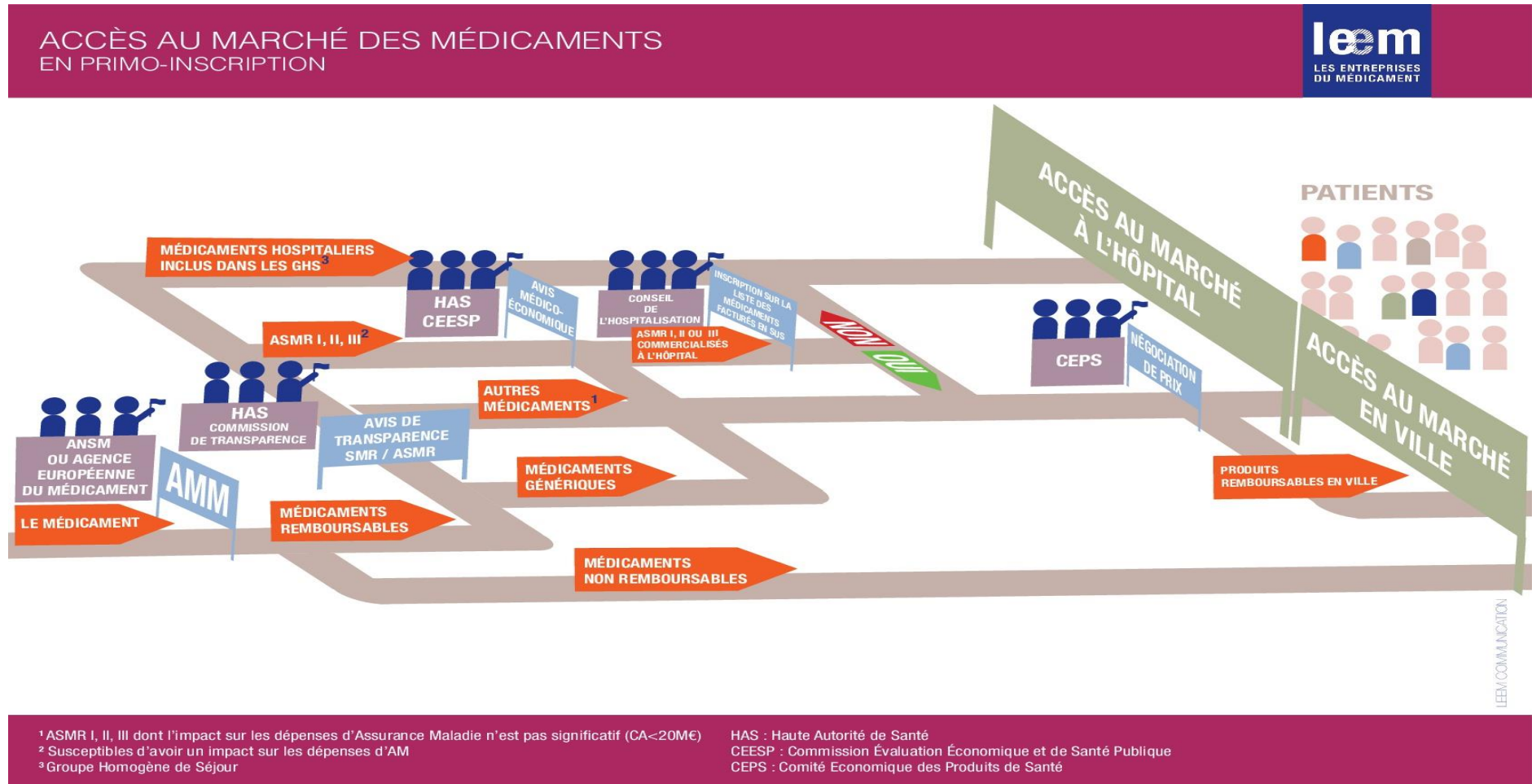
Tableau 1 - Tableau récapitulatif des distributions de probabilité	31
Tableau 2 - Coûts moyens annuels de la séquence thérapeutique de référence	35
Tableau 3 - Coûts moyens annuels de la séquence thérapeutique BRINDLEY et ELPIS	36
Tableau 4 - Coût total de prise en charge des pannes du stimulateur	36
Tableau 5 - Coûts moyens de séjour en fonction du GHM et de la racine à partir de l'ENC	38
Tableau 6 - Probabilité de transition entre les différentes séquences thérapeutiques et taux de succès de la neurostimulation.....	40
Tableau 7 - Utilités associés aux états de santé.....	41
Tableau 8 - Bilan des paramètres.....	42
Tableau 9 - Coûts et QALYs des stratégies thérapeutiques	44
Tableau 10 - Différentiel de coûts et de QALYs des stratégies thérapeutiques	44
Tableau 11 - Récapitulatif des différentes analyses de scénarios	49

LISTE DES ANNEXES

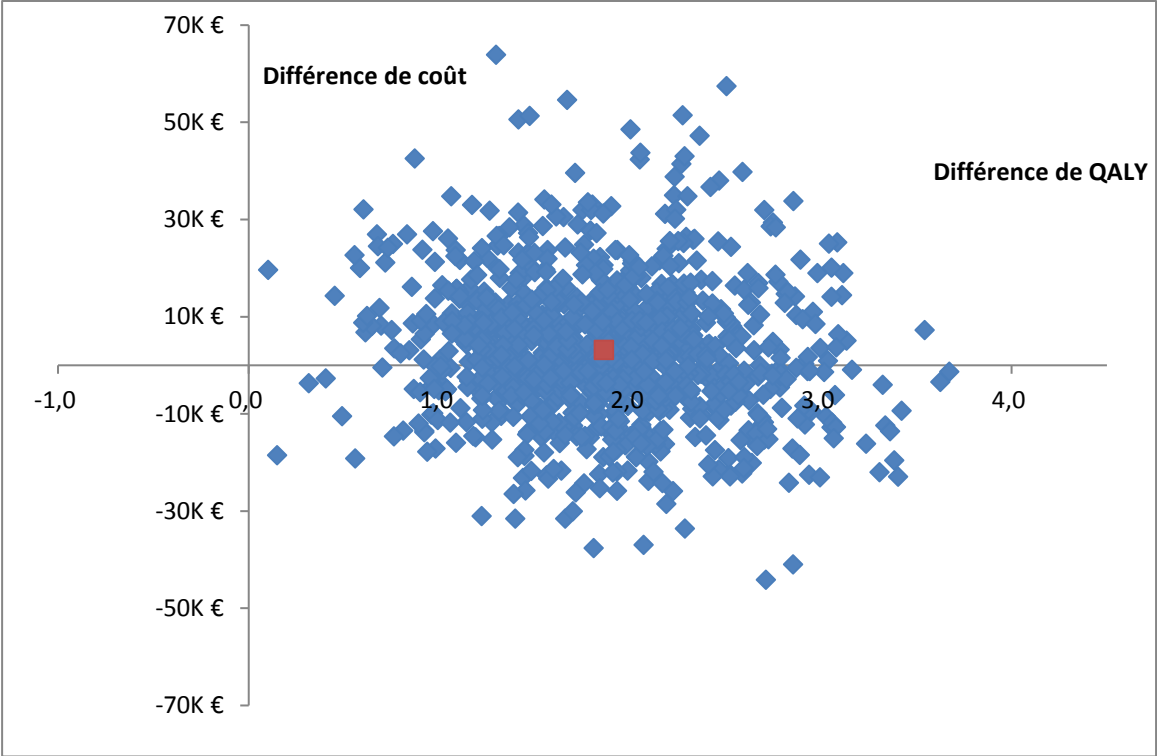
Annexe 1 - Plan coût efficacité, efficacité ELPIS à 60 %, coût à 20 000 € : ELPIS vs stratégie de référence	63
Annexe 2 - Plan coût efficacité, efficacité ELPIS à 60 %, coût à 20 000 € : ELPIS vs technique de Brindley	63
Annexe 3 - Courbe acceptabilité : efficacité ELPIS à 60 %, coût à 20 000 €.....	64
Annexe 4 - Plan coût efficacité, efficacité ELPIS à 60 %, utilité différentielle de 0,01 : ELPIS vs stratégie de référence	64
Annexe 5 - Plan coût efficacité, efficacité ELPIS à 60 % et utilité différentielle de 0,01, ELPIS vs technique de Brindley	65
Annexe 6 - Courbe acceptabilité : efficacité ELPIS à 60 % et utilité différentielle de 0,01.....	65
Annexe 7 - Plan coût efficacité, efficacité ELPIS à 60 %, utilité à 0,01 et coût à 15 000 € : ELPIS vs stratégie de référence.....	66
Annexe 8 - Plan coût efficacité, efficacité ELPIS à 60 %, utilité à 0,01 et coût à 15 000 € : ELPIS vs technique de Brindley	66
Annexe 9 - Courbe d'acceptabilité : efficacité ELPIS à 60 %, utilité à 0,01 et coût à 15 000 € ...	67
Annexe 10 - Plan coût efficacité, efficacité ELPIS à 50 %, coût à 20 000 € : ELPIS vs stratégie de référence	67
Annexe 11 - Plan coût efficacité, efficacité ELPIS à 50 %, coût à 20 000 € : ELPIS vs technique de Brindley	68
Annexe 12 - Courbe d'acceptabilité : efficacité ELPIS à 50 %, coût à 20 000 €	68
Annexe 13 - Plan coût efficacité : efficacité ELPIS à 50 %, utilité à 0,01 : ELPIS vs stratégie de référence	69
Annexe 14 - Plan coût efficacité : efficacité ELPIS à 50 %, utilité à 0,01 : ELPIS vs technique de Brindley	69
Annexe 15 - Courbe d'acceptabilité : efficacité ELPIS à 50 %, utilité à 0,01	70
Annexe 16 - Plan coût efficacité : efficacité ELPIS à 50 %, utilité à 0,01 et coût à 15 000 € : ELPIS vs stratégie de référence	70
Annexe 17 - Plan coût efficacité : efficacité ELPIS à 50 %, utilité à 0,01 et coût à 15 000 € : ELPIS vs technique de référence	71
Annexe 18 - Plan coût efficacité : efficacité ELPIS à 50 %, utilité à 0,01 et coût à 15 000 €.....	71

ANNEXES

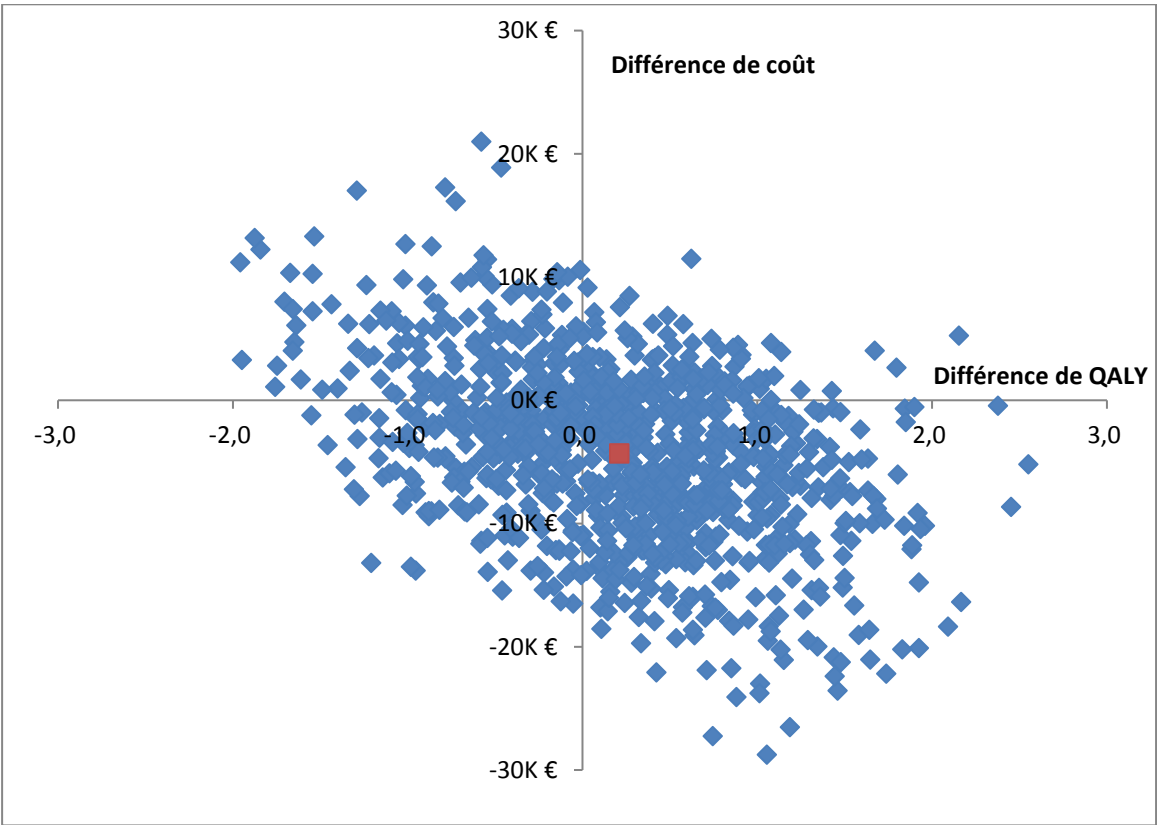
Figure 15 - Accès au marché des médicaments en primo inscription



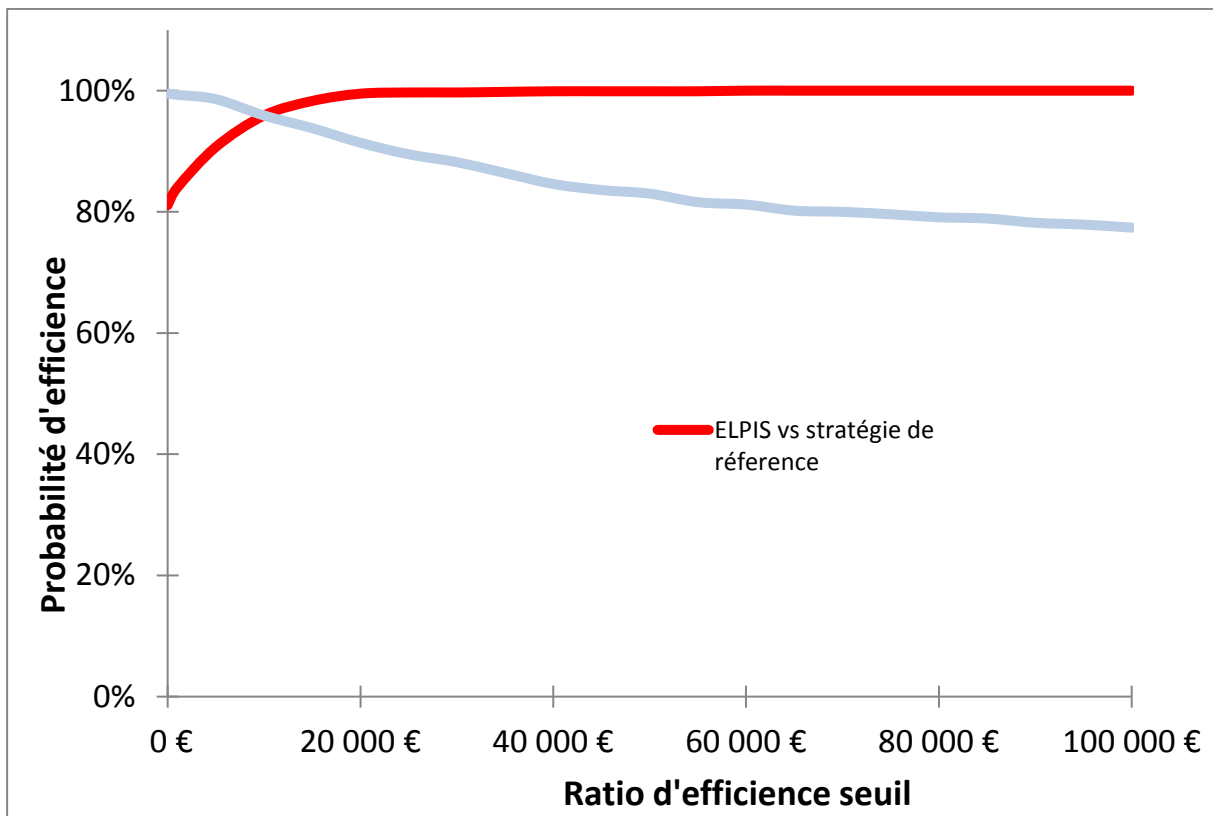
Annexe 1 - Plan coût efficacité, efficacité ELPIS à 60 %, coût à 20 000 € : ELPIS vs stratégie de référence



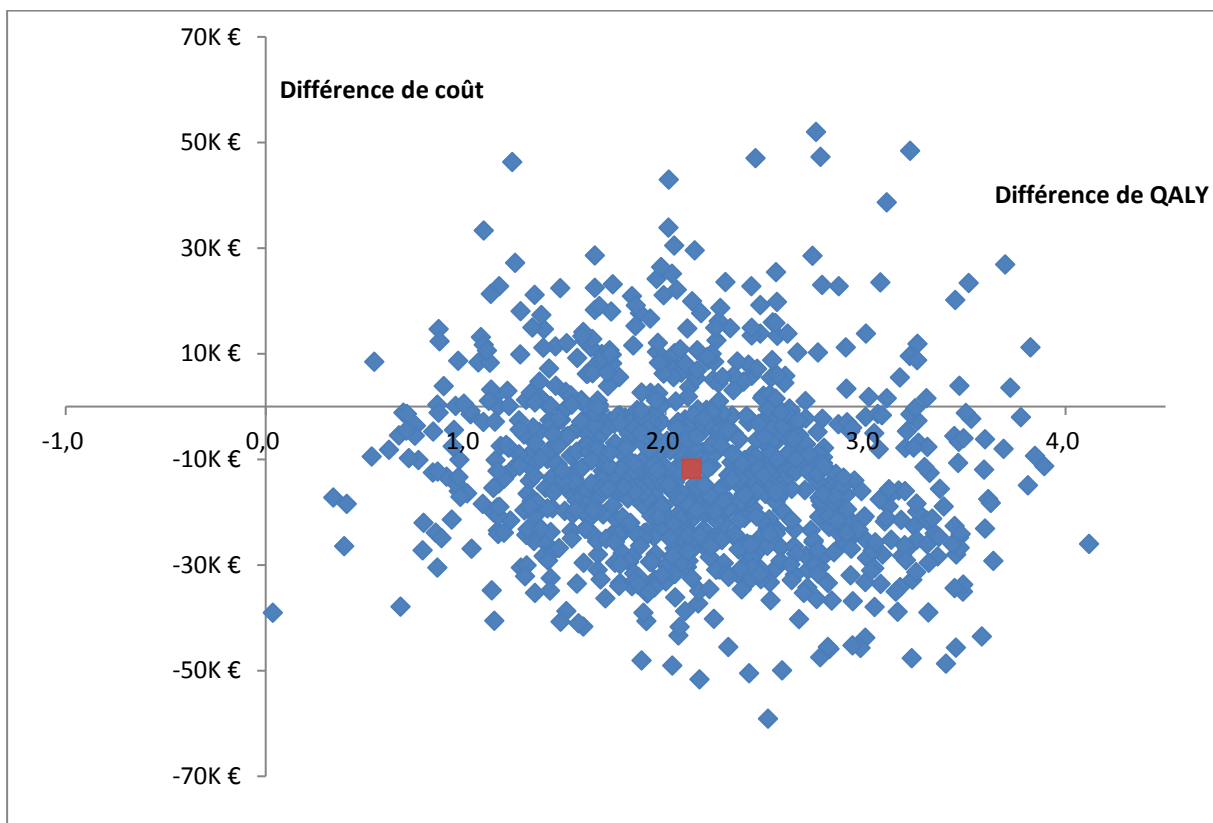
Annexe 2 - Plan coût efficacité, efficacité ELPIS à 60 %, coût à 20 000 € : ELPIS vs technique de Brindley



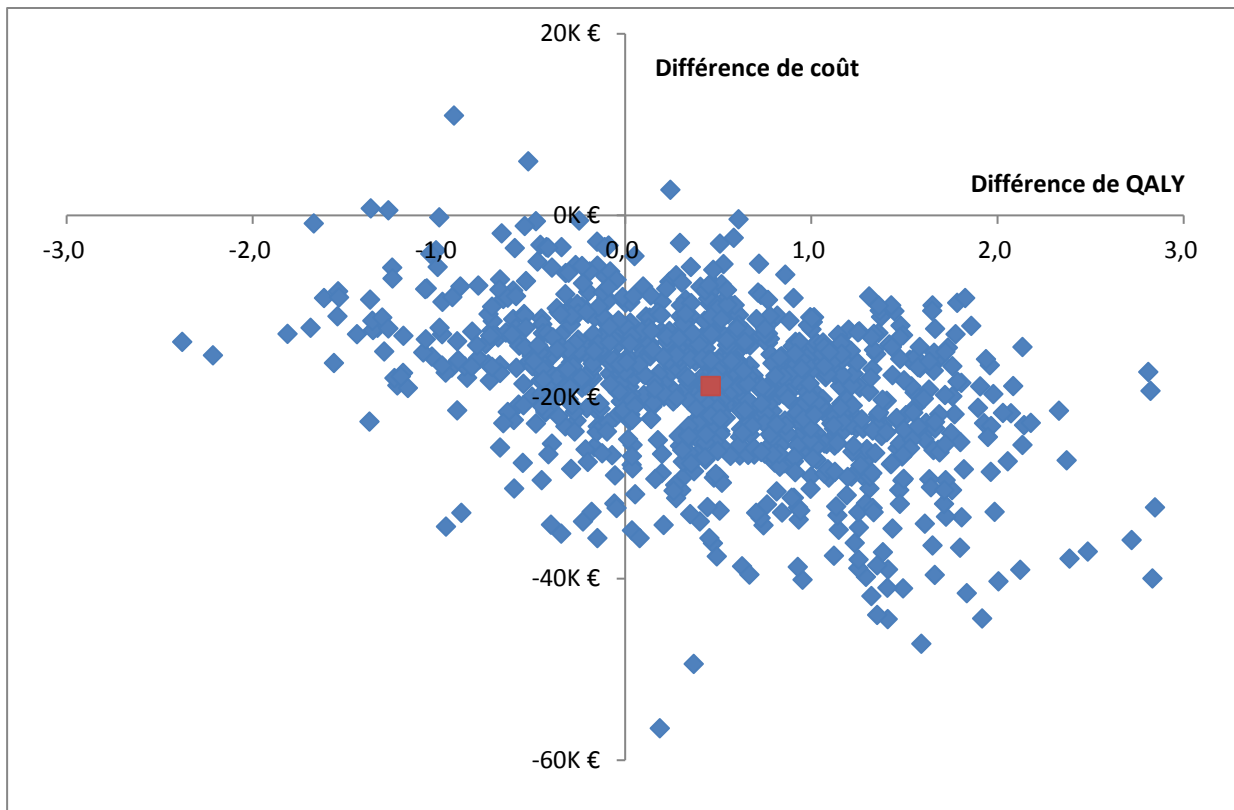
Annexe 3 - Courbe acceptabilité : efficacité ELPIS à 60 %, coût à 20 000 €



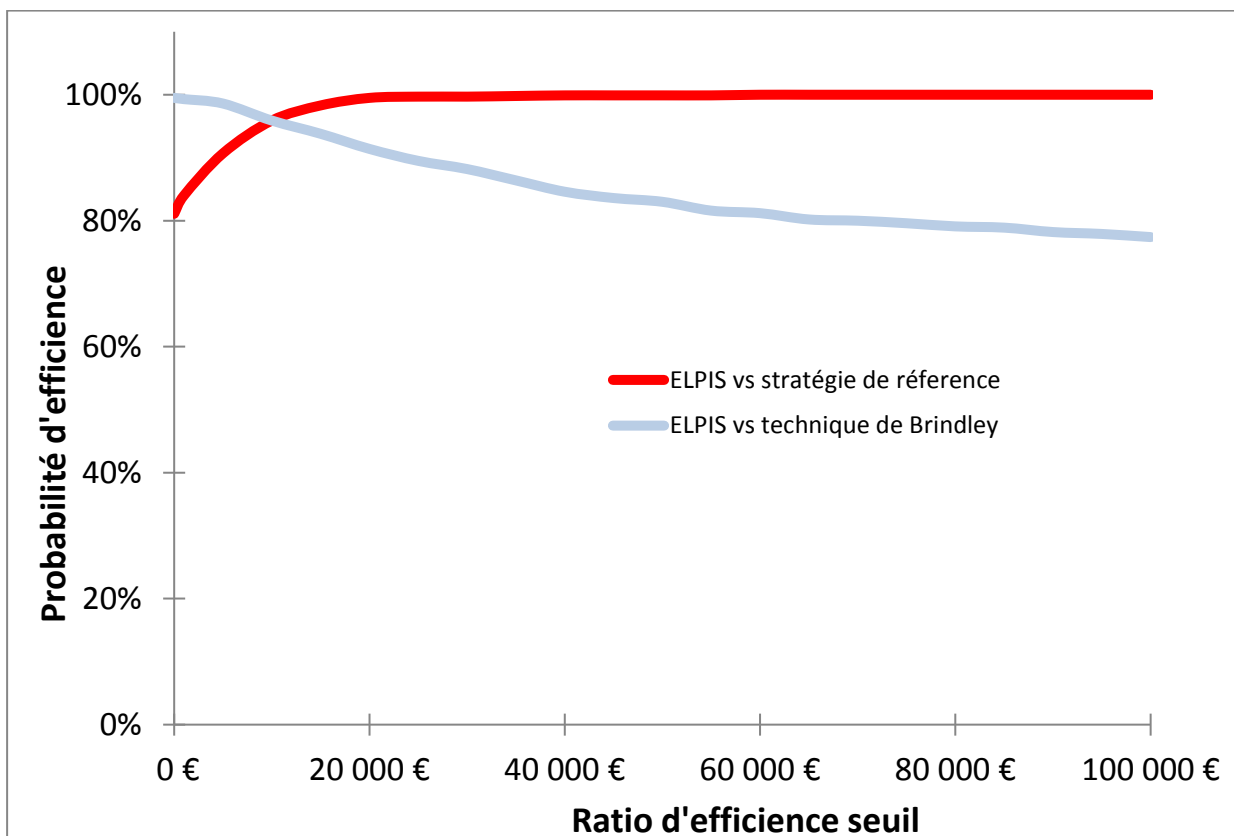
Annexe 4 - Plan coût efficacité, efficacité ELPIS à 60 %, utilité différentielle de 0,01 : ELPIS vs stratégie de référence



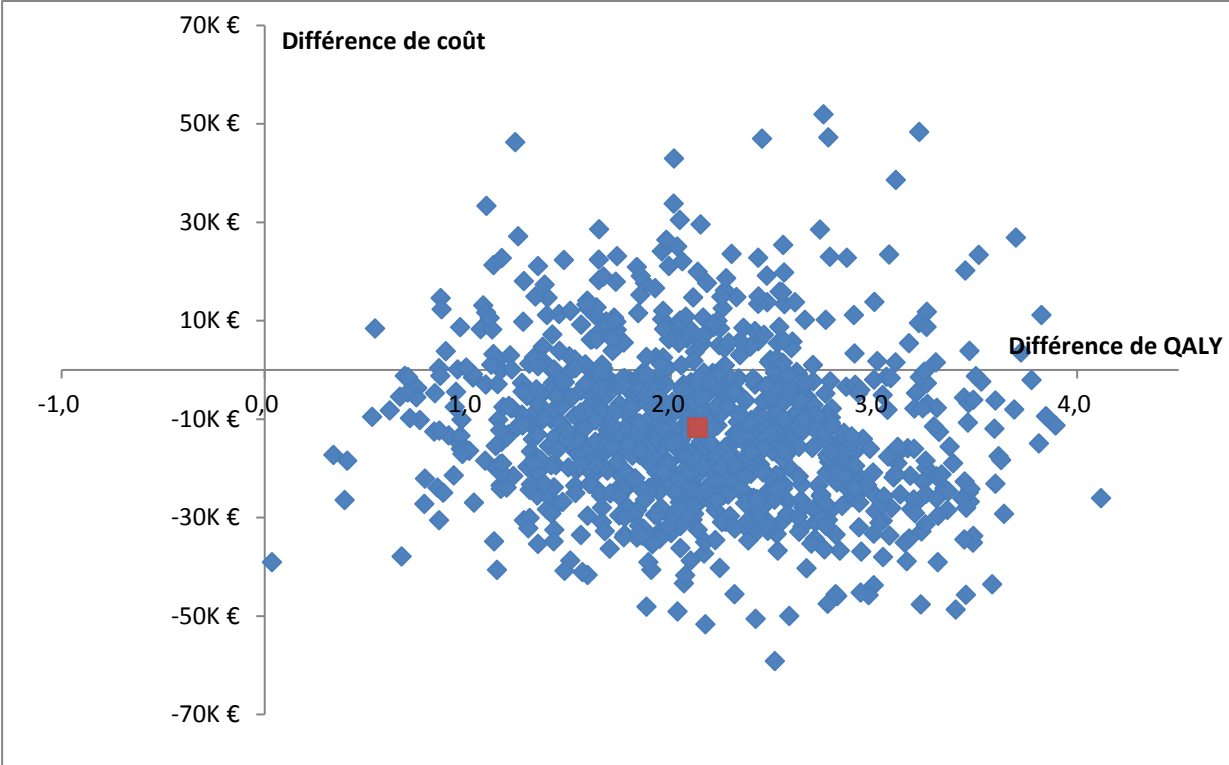
Annexe 5 - Plan coût efficacité, efficacité ELPIS à 60 % et utilité différentielle de 0,01, ELPIS vs technique de Brindley



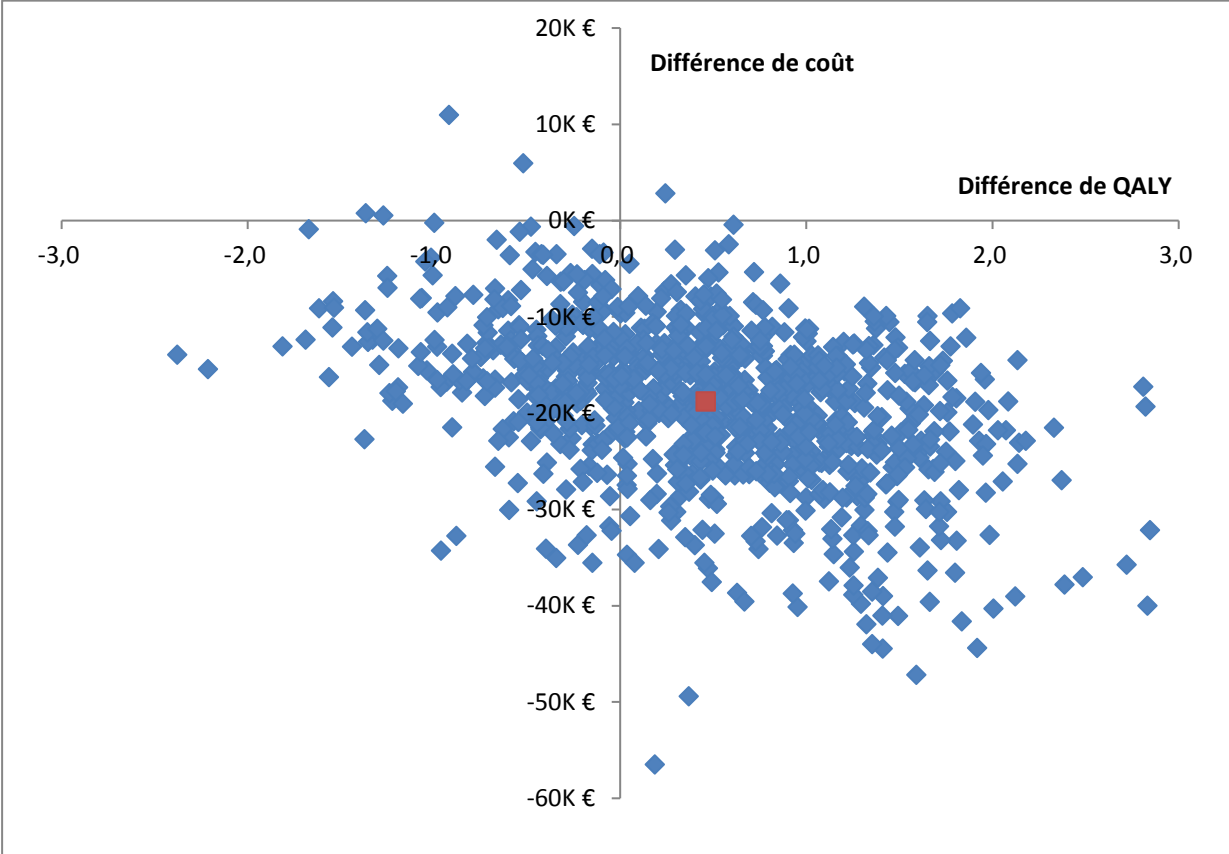
Annexe 6 - Courbe acceptabilité : efficacité ELPIS à 60 % et utilité différentielle de 0,01



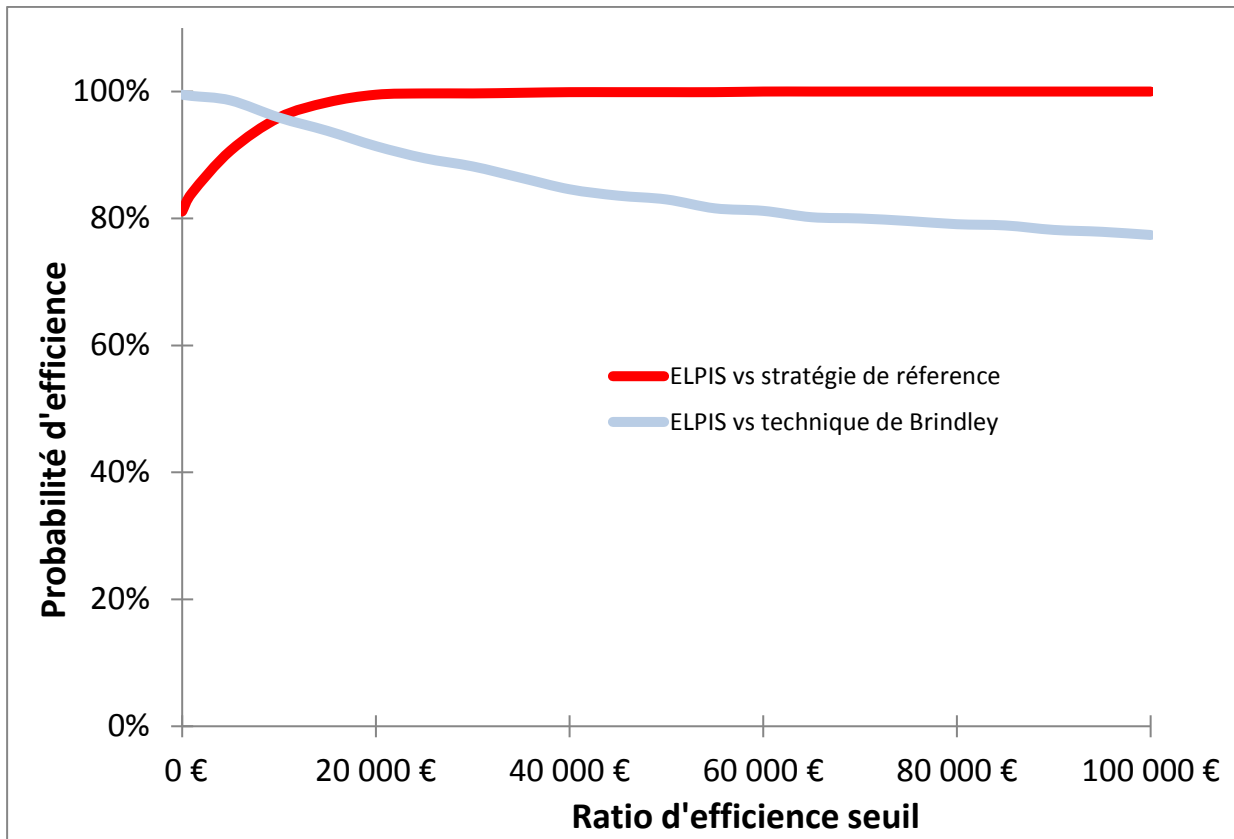
Annexe 7 - Plan coût efficacité, efficacité ELPIS à 60 %, utilité à 0,01 et coût à 15 000 € : ELPIS vs stratégie de référence



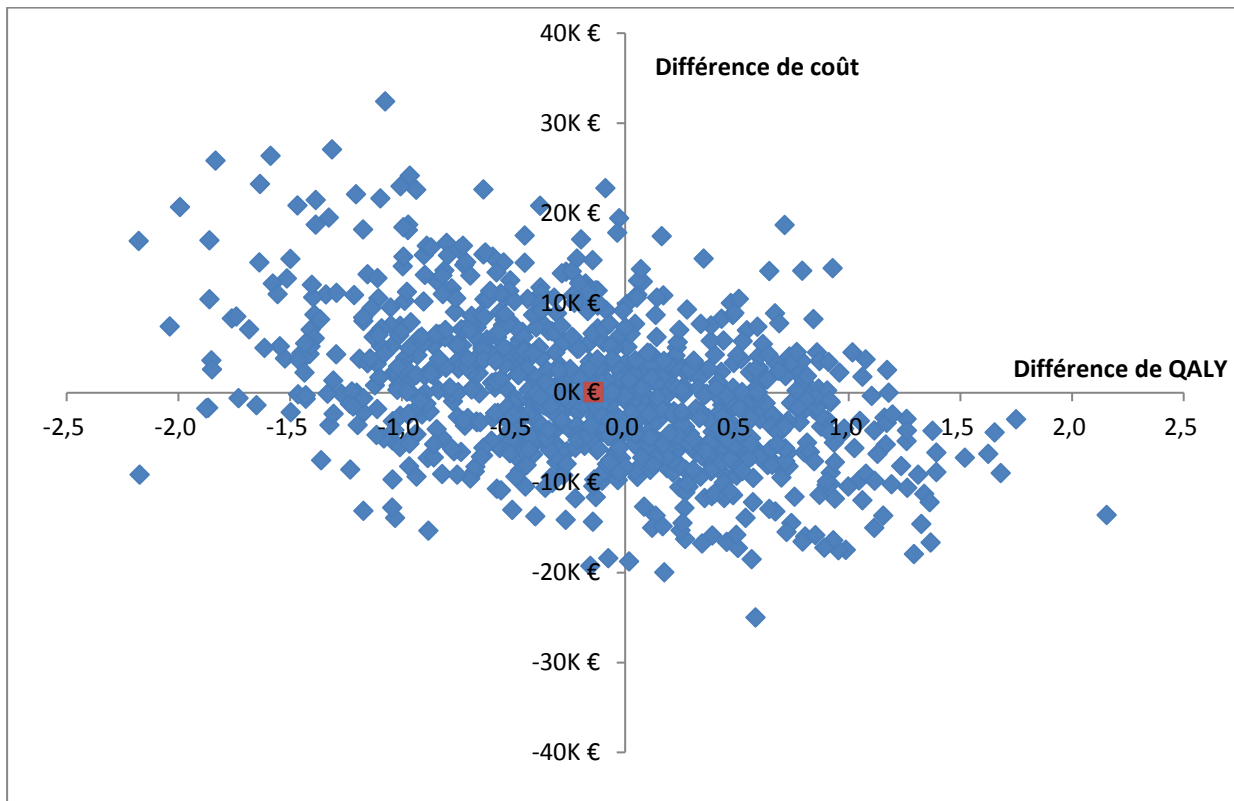
Annexe 8 - Plan coût efficacité, efficacité ELPIS à 60 %, utilité à 0,01 et coût à 15 000 € : ELPIS vs technique de Brindley



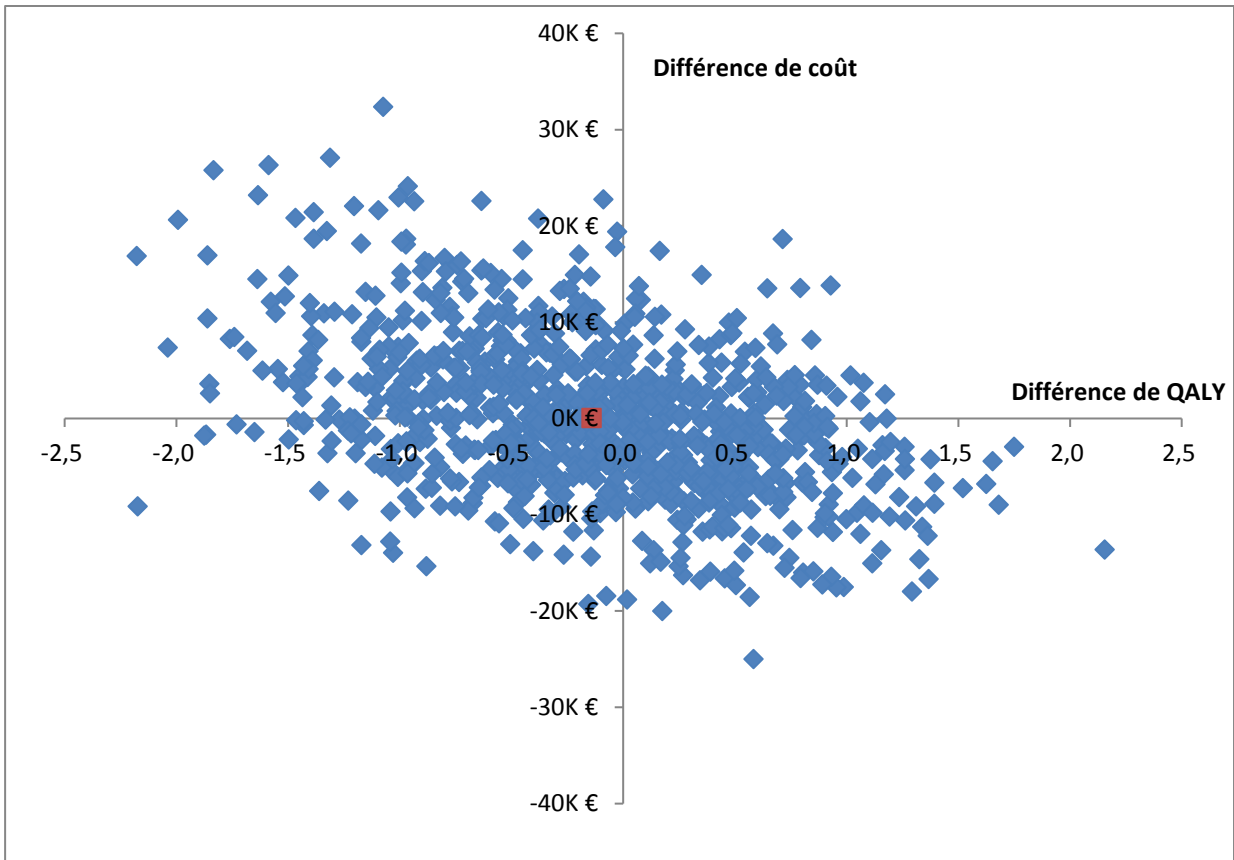
Annexe 9 - Courbe d'acceptabilité : efficacité ELPIS à 60 %, utilité à 0,01 et coût à 15 000 €



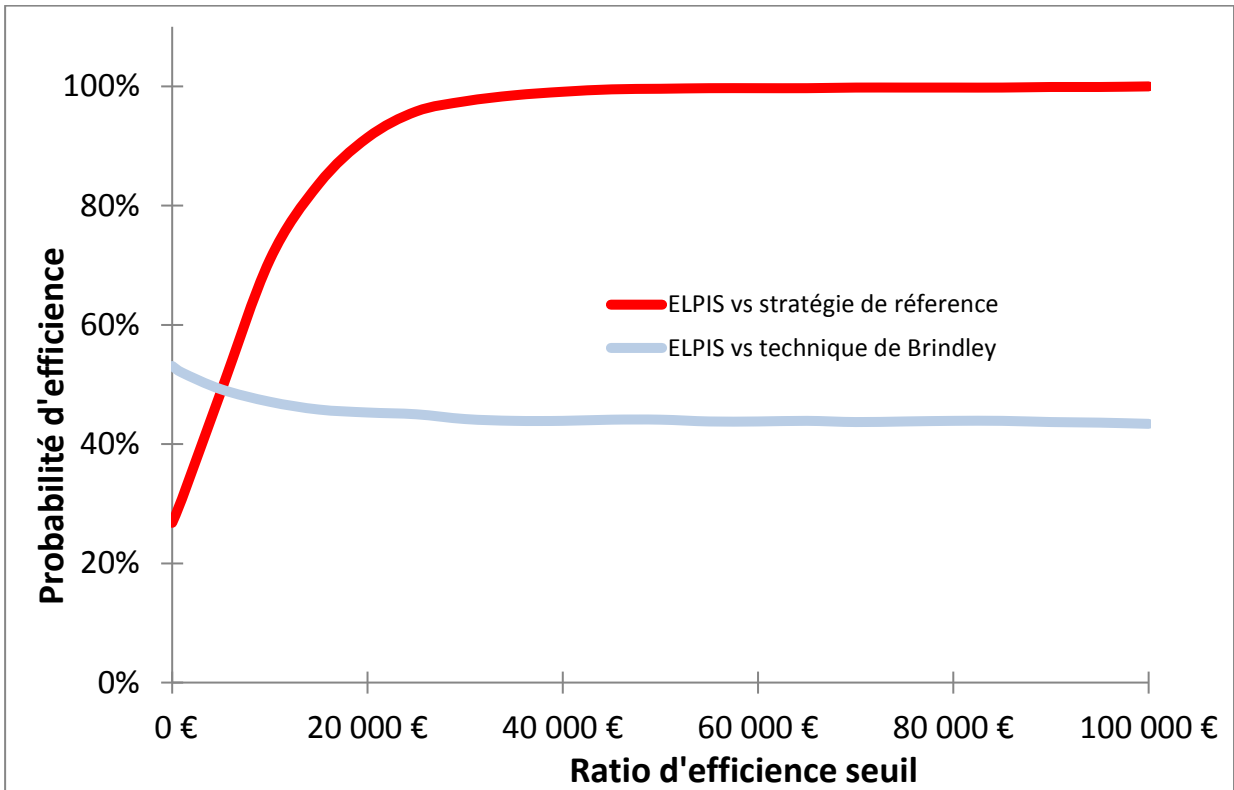
Annexe 10 - Plan coût efficacité, efficacité ELPIS à 50 %, coût à 20 000 € : ELPIS vs stratégie de référence



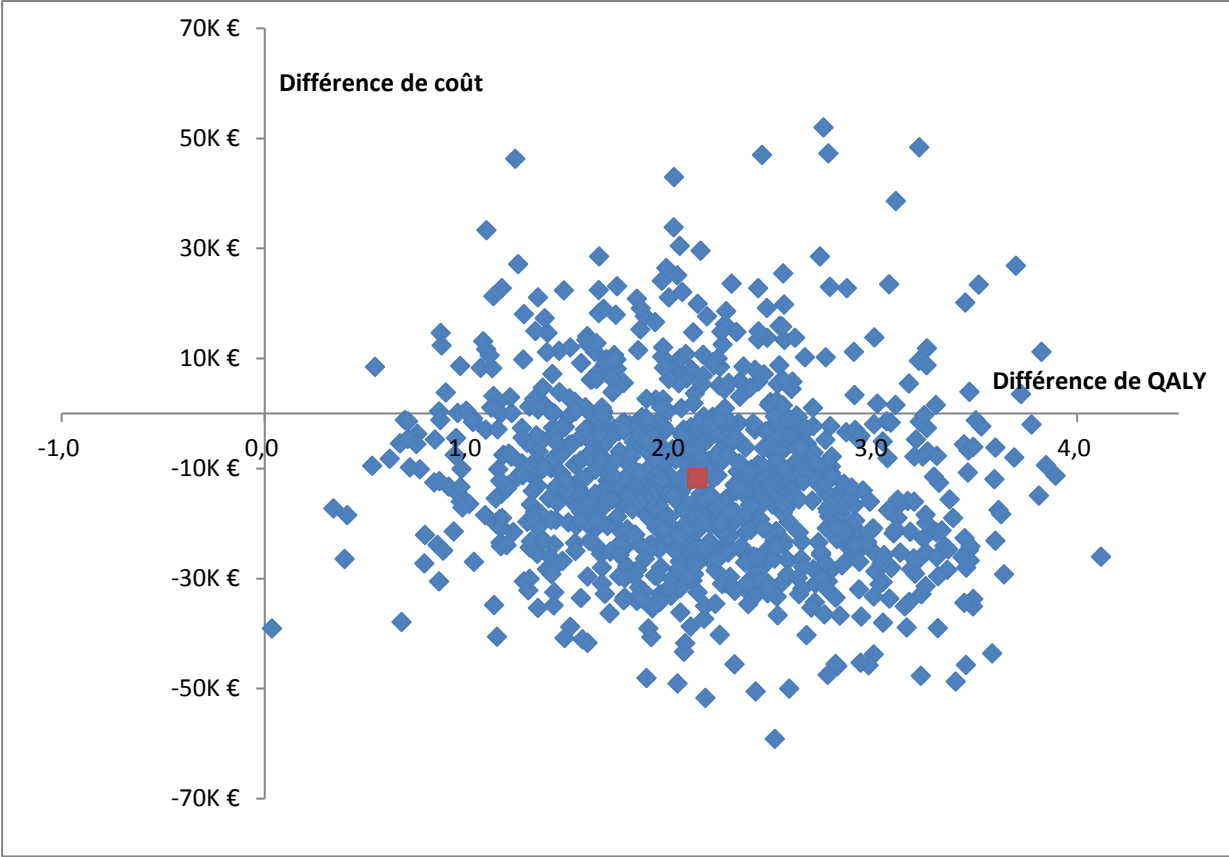
Annexe 11 - Plan coût efficacité, efficacité ELPIS à 50 %, coût à 20 000 € : ELPIS vs technique de Brindley



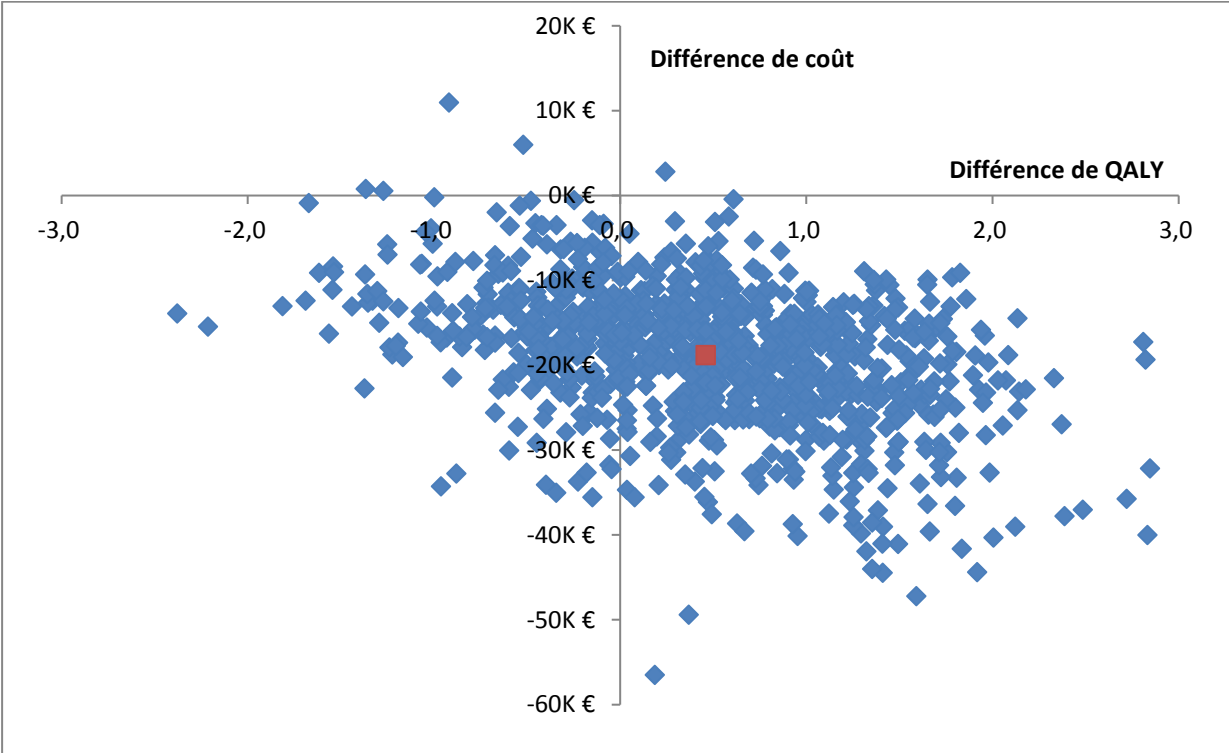
Annexe 12 - Courbe d'acceptabilité : efficacité ELPIS à 50 %, coût à 20 000 €



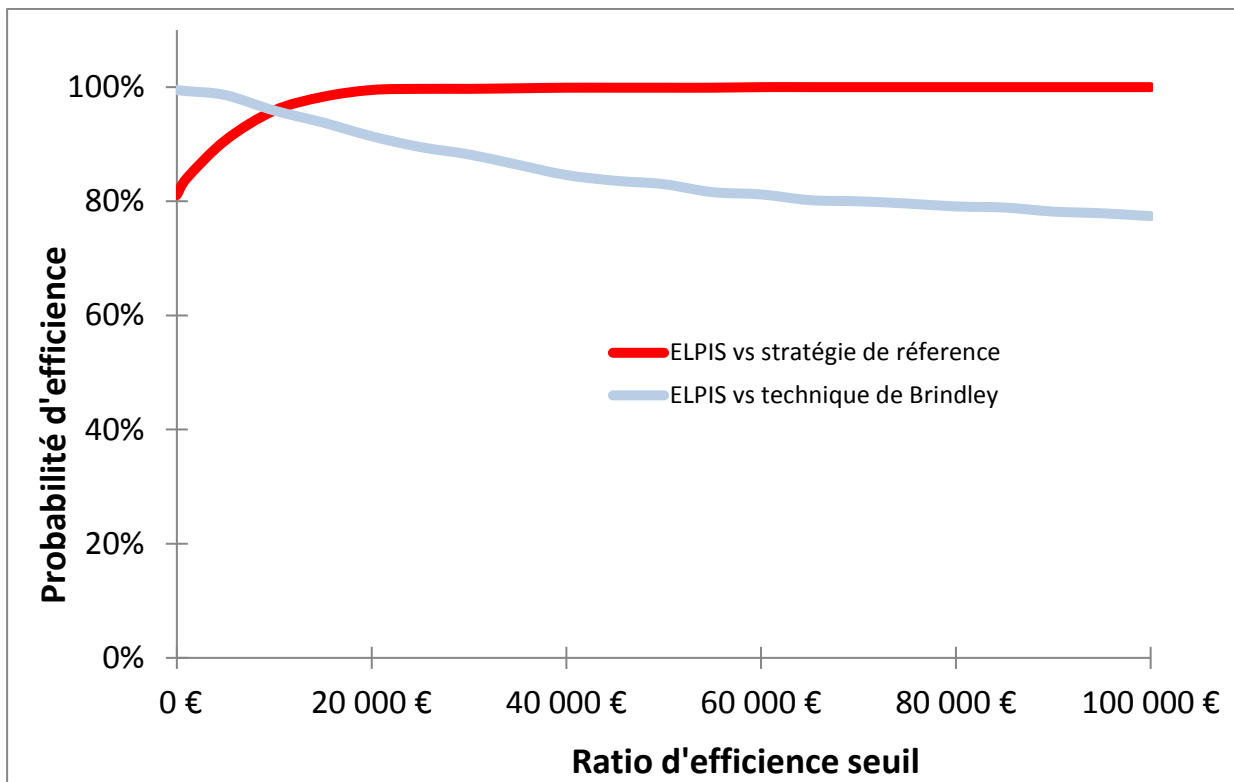
Annexe 13 - Plan coût efficacité : efficacité ELPIS à 50 %, utilité à 0,01 : ELPIS vs stratégie de référence



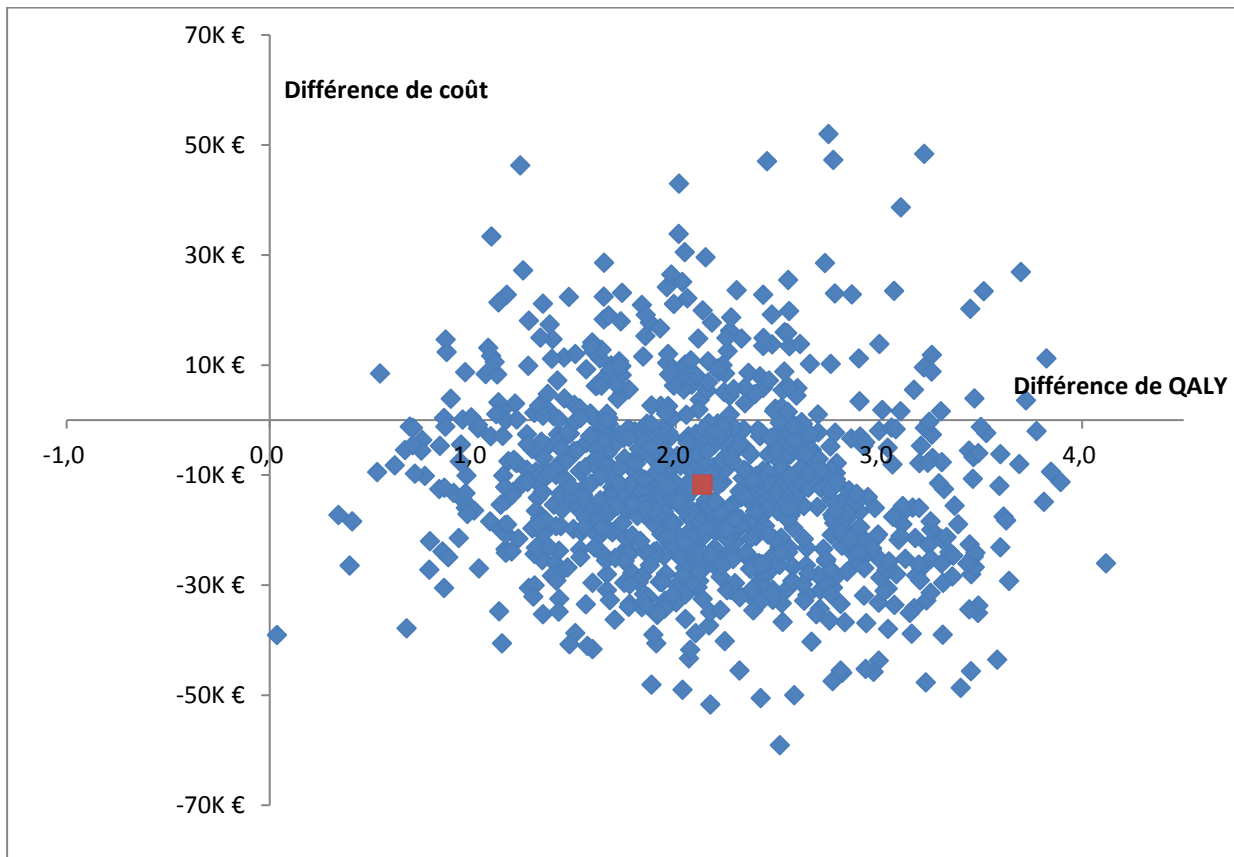
Annexe 14 - Plan coût efficacité : efficacité ELPIS à 50 %, utilité à 0,01 : ELPIS vs technique de Brindley



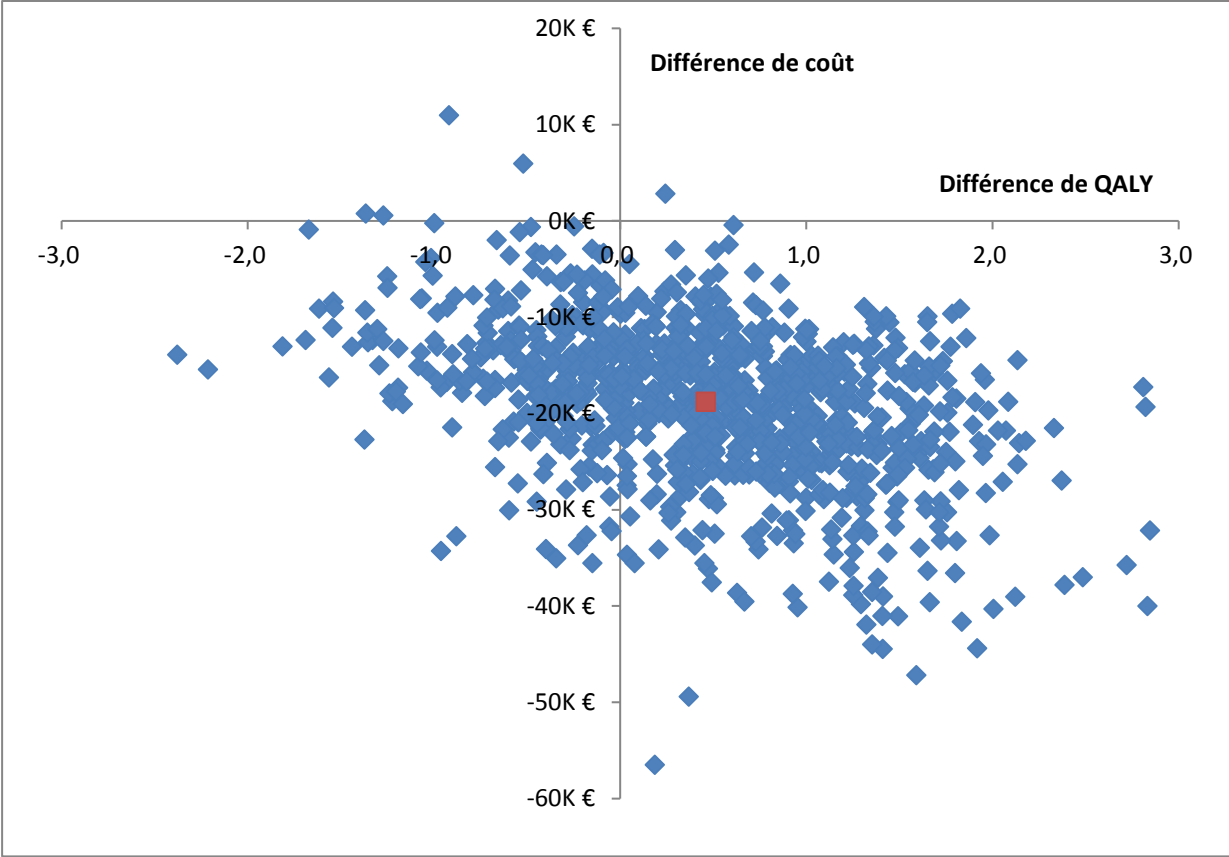
Annexe 15 - Courbe d'acceptabilité : efficacité ELPIS à 50 %, utilité à 0,01



Annexe 16 - Plan coût efficacité : efficacité ELPIS à 50 %, utilité à 0,01 et coût à 15 000 € : ELPIS vs stratégie de référence



Annexe 17 - Plan coût efficacité : efficacité ELPIS à 50 %, utilité à 0,01 et coût à 15 000 € : ELPIS vs technique de référence



Annexe 18 - Plan coût efficacité : efficacité ELPIS à 50 %, utilité à 0,01 et coût à 15 000 €