



Programme STIC 2002

PROTOCOLE EN REANIMATION D'EVALUATION MEDICO-ECONOMIQUE D'UNE INNOVATION DANS LE SEPSIS SEVERE : PREMISS

Evaluation médico-économique du traitement des états septiques graves par la Protéine C Activée recombinante humaine (PCArh)

Rapport de fin d'étude

10 Octobre 2005

Préparé pour le Ministère de la Santé,

Direction des Hôpitaux et de l'Organisation des Soins.

Coordinateurs : Jean-François Dhainaut (SRLF) et Benoît Vallet (SFAR)



Réseau d'Évaluation en Économie de la Santé

COMITE DE PILOTAGE

- Coordination du groupe de pilotage : Pr C Brun-Buisson (CHU Hôpital Henri Mondor, Créteil)
- Méthodologie médico-économique : Pr Robert Launois (REES France, Paris), Pr Isabelle Durand-Zaleski (Service de Santé Publique, CHU Henri Mondor, Créteil), Pr B Guidet (CHU Hôpital St Antoine, Paris CUB-REA)
- Méthodologie statistique : Lionel Riou França (REES France, Paris), Stéphanie Payet (REES France, Paris)
- Conception, création et gestion du CRF électronique : Katell Le Lay (REES France, Paris)

CENTRES INVESTIGATEURS

Pr P Alquier (CHU Angers); Pr D Annane (CHU Garches); Pr C Auboyer (CHU Saint Etienne Nord); Pr J Auffray (CHU Marseille Sainte Marguerite); Pr D Barnoud (CHU Grenoble); Pr JP Bedos (CH Versailles); Pr C Bengler (CHU Nîmes); Pr D Benhamou (CHU Bicêtre); Pr G Bernard (CHU Nice); Pr L Beydon (CHU Angers); Pr B Blettery (CH Dijon); Pr A Boillot (CHU Besançon); Pr JM Boles (CHU Brest); Pr PE Bollaert (CHU Nancy); Pr G Bonmarchand (CHU Rouen); Pr F Bonnet (CHU Tenon); Pr T Boulain (CHR Orléans); Pr F Brivet (CHU Clamart); Pr C Brun-Buisson (CHU Henri Mondor); Pr G Capellier (CHU Besançon); Pr J Carlet (Fondation Saint Joseph); Pr P Carli (CHU Necker); Pr Y Castaing (CHU Bordeaux-Tripode); Pr B Cathala (CHU Toulouse-Purpan); Pr P Charbonneau (CHU Caen); Pr Y Cohen (CHU Avicenne); Pr JE Delacoussaye (CHU Nîmes); Pr JM Desmonts (CHU Bichat); Pr JF Dhainaut (CHU Cochin); Pr D Dreyfuss (CHU Louis Mourier); Pr J Durand-Gasselin (CHI Toulon); Pr A Durocher (CHU Lille-Calmette); Pr JY Fagon (CHU Pompidou); Pr A Fournier (CHU Amiens); Pr F Fourrier (CHU Lille-Salengro); Pr M Freysz (CH Dijon); Pr C Gatecel (CH Béziers); Pr G Gbikpi-Benissan (CHU Bordeaux-Tripode); Pr H Georges (CH Tourcoing); Pr JL Gérard (CHU Caen); Pr A Gérard (CH Nancy); Pr C Gibert (CHU Pitié); Pr D Grimaud (CHU Nice); Pr C Guérin (CHU Croix-Rousse); Pr P Haglund (CH La Rochelle); Pr L Holzapfel (CH de Bourg en Bresse); Pr L Jacob (CHU Saint Louis); Pr C Jacquot (CHU Grenoble); Pr A Jaeger (CHU Strasbourg); Pr G Janvier (CHU Bordeaux-Pessac); Pr M Kaidomar (CH Frejus); Pr Y Le Tulzo (CHU Rennes); Pr JR Legall (CHU Saint Louis); Pr A Lepape (CHU Pierre-Bénite); Pr A Lienhart (CHU Saint Antoine); Pr P Loirat (CH Foch); Pr D Longrois (CHU Nancy-Vandoeuvre); Pr Y Malledant (CHU Rennes); Pr J Manelli (CHU Conception); Pr C Martin (CHU Marseille-Nord); Pr J Marty (CHU Beaujon); Pr P Montravers (CHU Verdier); Pr G Offenstadt (CHU Saint Antoine); Pr D Payen (CHU Lariboisière); Pr D Perrotin (CHU Tours); Pr M Pinaud (CHU Nantes); Pr T Pottecher (CHU Strasbourg); Pr JL Pourriat (CHU Hôtel Dieu); Pr JF Poussel (CH Metz); Pr B Regnier (CHU Bichat) : Pr C Richard (CHU Bicêtre) : Pr R Robert (CHU Poitiers) : Pr D Robert (CHU Lyon-Herriot) ; Pr JM Rodolfo (CH Auch); Pr P Sanjean (CH Dax); Pr P Schoeffler (CHU Clermont-Ferrand); Pr JP Solet (CH Argenteuil); Pr B Souweine (CHU Clermont-Ferrand); Pr D Thevenin (CHR Lens); Pr B Vallet (CHU Lille-Huriez); Pr B Veber (CHU Rouen); Pr JP Viale (CHU Croix-Rousse); Pr D Villers (CHU Nantes); Pr C Virenque (CHU Toulouse-Rangueil); Pr F Zeni (CHU Saint Etienne Bellevue).

28, rue d'Assas – 75006 Paris – France

Tél. 33 (0)1 44 39 16 90 – Fax 33 (0)1 44 39 16 92

Email : reesfrance@wanadoo.fr

Site Internet : http://www.rees-france.com

PRESENTATION DE REES

REES France, est un bureau d'études spécialisé dans l'évaluation des technologies et des actions de santé. Il regroupe des évaluateurs professionnels : économistes, bio-statisticiens, informaticiens, économètres. Son objectif est d'intensifier les liaisons entre la recherche universitaire et les professionnels de santé en mettant à la disposition des différents acteurs, des techniques d'analyse et de suivi innovantes.

Son domaine d'activité privilégié : la recherche de l'efficacité comparative clinique, humaine et économique des traitements en pratique médicale quotidienne.

- Enquêtes observationnelles et études quasi-expérimentales
- Logiciel interactif d'impact budgétaire Excel
- Comparabilité des groupes et analyses multivariées
- Appariement selon le score de propension
- Modèle de décision et analyse de sensibilité probabiliste
- Bootstrap sur les données individuelles
- Cahier d'observations électronique Evaluation des réseaux
- Qualité de vie et enquête de satisfaction
- Estimation de la disposition à payer par la méthode des choix discrets

REES a publié plus d'une centaine d'articles dans des revues à Comité de Lecture et réalisé plus de cent études évaluatives en appliquant ces techniques.

NOUVELLES PUBLICATIONS REES

- Erevnidou K, Launois R, Katsamouris A, Lionis C « Translation and validation of a quality of life questionnaire for chronic lower limb venous insufficiency into greek » International Angiology, 2004; 23
- Launois R., Payet S. « Evaluation pharmacoéconomique des épisodes dépressifs majeurs et des récidives » Neuropsy News (N° spécial Nov.) 2004 : 57-67.
- Launois R., Benamouzig D. « Rationing Health Care in Europe France » in "Rationing of Medical Services in Europe: An Ampirical Study – A european survey" JM. Graf von der Schulenburg and M. Blanke (Eds). IOS Press, 2004. pp.27-60.
- Launois R., Giroud M., Mégnigbêto AC., Durand I., Gaudin A.F., M.H. Mahagne "Estimating the costeffectiveness of stroke units in France, compared with conventional care". Stroke 2004. Stroke 2004;
 35:770-775.
- Launois R. "A quality of life tool kit in venous disorders". Medicographia 2004; 26(2): 1-7.
- Stasi E., Launois R. «La Qualità di vita nel paziente con linfedema » Linfologia Oggi, 3/2004 : 10-12.
- Riou-França L, Launois R, Le Lay K, Aegerter P, Bouhassira M, Meshaka Patrick, Guidet B. « Costeffectiveness of drotrecogin alfa (activated) in the treatment of severe sepsis» 2005. accepté pour
 publication International Journal of Technology Assessment in Health Care fevrier 2006.
- Riou-França L., Ragot S., Souchet T., Herpin D., Launois R. « Population impact of losartan use on strokes in France » 2005. Soumis pour publication à European Journal of Public Health.
- Denis P., Launois R., Devaux M., Berdeaux G. « Etude de la variation nycthémérale de la PIO en pratique quotidienne de prescription » 2005. Soumis pour publication.
- Devaux M., Le Lay K., Lotz J.P, Brault D., Tsé C., Launois R « Coût du suivi sur 3 ans d'une cohorte traitée par trastuzumab » 2005. Soumis pour publication.
- Francesconi C., Le Lay K., Souchet T., Briand Y., Launois R. « Etude du traitement antiemetique EMEND® (Aprépitant) dans les chimiotherapies moyennement emetisantes » 2005. Soumis pour publication.
- Launois R., Le Lay K., Chemali N., Vergnenegre A. « Cost-minimisation analysis of first line
 polychemotherapy regimens in the treatment of advanced non small cell lung cancer » 2005. Soumis
 pour publication.
- Le Lay K, Myon E, Hill S, Riou-Franca L, Scott D, Sidhu M, Dunlop D, Launois R « Comparative cost study of oral and IV chemotherapy for first line treatment of non-small cell lung cancer in the UK NHS system » 2005. Soumis pour publication.
- Le Lay K., Payet S., Riou-França L., Chemali N., Launois R.. « A cost-utility analysis of first-line chemotherapy regimens in the treatment of metastatic breast cancer after anthracycline failure » 2005. Soumis pour publication.
- Riou-França L., Payet S., Le Lay K., Launois R. « Use of the propensity score method for recruitment bias reduction in observational studies » 2005. Soumis pour publication.
- Launois R., Le Lay K., Riou-França L., Avoinet S., Chemali N., Vergnenegre A. « A cost minimization analysis of first-line polychemotherapy regimens in the treatment of advanced non-small cell lung cancer » Podium presentation ISPOR 8th European Congress. Florence, Italy 2005.
- Payet S., Riou-França L., Le Lay K., Dhainaut J-F., Vallet B., Launois R. « Assessement of the additional cost of drotrecogin alfa (activated) relative to standard care in the treatment of severe sepsis in a multicentic observational study in France » Podium presentation ISPOR 8th European Congress. Florence, Italy 2005.
- Riou-França L., Payet S., Le Lay K., Launois R. « Impact of the propensity score estimation method when matching patients to reduce recruitement bias in observational studies » Podium presentation ISPOR 8th European Congress. Florence, Italy 2005.
- Le Lay K., Launois R., Riou-França L., Avoinet S., Chemali N. « A cost efficacy analysis of first-line polychemotherapy regimens in the treatment of metastatic breast cancer after anthracycline failure » Poster ISPOR 8th European Congress. Florence, Italy 2005.
- Francesconi C., Le Lay K., Souchet T., Briand Y., Launois R. « Population-based budget impact model of aprepitant (EMEND®) in moderately emetogenic chemotherapy (MEC) » Poster ISPOR 8th European Congress. Florence, Italy 2005.
- Le Lay K., Francesconi C., Briand Y., Souchet T., Launois R. « Population-based budget impact model
 of aprepitant (EMEND ®) in highly emetogenic cisplatine-based chemotherapy (HEC) » Poster ISPOR
 8th European Congress. Florence, Italy 2005.

28, rue d'Assas – 75006 Paris – France Email : reesfrance@wanadoo.fr

Site Internet: http://www.rees-france.com

- Le Lay K., Devaux M., Lotz J.P., Brault D., Tsé C., Launois R. « Cost analysis of 3-years follow-up of a trastuzumab treated cohort » Poster ISPOR 8th European Congress. Florence, Italy 2005.
- Riou-França L., Payet S., Le Lay K., Vallet B., Dhainaut J-F., Launois R. « Assessing the external validity of drotrecogin alfa (activated) clinical trials in an observational study using propensity score matching to reduce recruitment bias » Poster ISPOR 8th European Congress. Florence, Italy 2005.
- Payet S., Riou-França L., Le Lay K., Dhainaut J-F., Vallet B., Launois R. « Assessement of the effect of drotrecogin alpha (Activated) severe sepsis treatment on bleeding events with count models » Poster ISPOR 8th European Congress. Florence, Italy 2005.
- Le Lay K., Myon E., Hill S., Riou-França L., Scott D., Sidhu M., Dunlop D., Launois R. « Oral and intravenous chemotherapy for first line treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) in the UK NHS system » Podium presentation ISPOR 8th European Congress. Florence, Italy 2005.
- Denis P, Devaux M, Launois R, Berdeaux G « Intra-ocular pressure (IOP) control of latanoprost and travoprost monotherapy in daily practice » Poster ISPOR 8th European Congress. Florence, Italy 2005.

SOMMAIRE

RE	ESUME		8
<u>PA</u>	ARTIE I.	INTRODUCTION	12
1.	LE SEPSI	S SEVERE	12
2.	LES NOU	VEAUX TRAITEMENTS DU SEPSIS SEVERE	14
3.	L'ETUDE	PREMISS	23
<u>PA</u>	RTIE II.	MATERIEL ET METHODES	24
1.	Protoc		24
		OOLOGIE STATISTIQUE	35
3.	EVALUA	TION DES COUTS	40
<u>PA</u>	ARTIE III	DESCRIPTION DE L'ECHANTILLON	46
1.	REPRESI	ENTATIVITE DE L'ECHANTILLON	46
2.	CARACT	ERISTIQUES INITIALES DES PATIENTS	50
<u>PA</u>	RTIE IV	ETUDE DES BIAIS DE RECRUTEMENT	53
1.	MESURE	DES BIAIS DE RECRUTEMENT	53
2.	CORREC	TION DES BIAIS DE RECRUTEMENT	64
<u>PA</u>	RTIE V.	MODALITES DE PRISE EN CHARGE	81
1.	Conson	IMATIONS MEDICAMENTEUSES	81
2.	Conson	IMATION EN ACTES DE SOINS	89
PA	RTIE VI	COUT DE TRAITEMENT DES PATIENTS	97
1.	MESURE	DES COUTS MEDICAMENTEUX	97
2.	MESURE	DES COUTS LIES AUX TRANSFUSIONS	100
		TION DU COUT DE LA PRISE EN CHARGE EN REANIMATION OU A L'HOPITAL A S INDICES THERAPEUTIQUES	A 102
<u>PA</u>	ARTIE VI	I. CHARGE EN SOINS	104
1.		ES DUREES DE SEJOUR	104
2.		HE CCAM: LES POINTS W ET LES ICR	107
3.	APPROC	HE CDAM: LE SCORE OMEGA	109

PARTIE VIII. EFFICACITE ET TOLERANCE	113
1. MORTALITE: ANALYSE SUR L'ECHANTILLON NON APPARIE	113
2. MORTALITE: ANALYSE SUR L'ECHANTILLON APPARIE	115
3. MORTALITE: ANALYSES COMPLEMENTAIRES	117
4. CRITERES DE TOLERANCE (SAFETY)	120
PARTIE IX. ANALYSE COUT-EFFICACITE	124
PARTIE X. CONCLUSION	129
1. DES PRATIQUES EN EVOLUTION	129
2. DE L'UTILITE DES ETUDES OBSERVATIONNELLES	129
3. PRINCIPAUX ENSEIGNEMENTS DE L'ETUDE	130
ANNEXES	132
1. References	132
2. INDICES DE GRAVITE ET INDICES THERAPEUTIQUES EMPLOYE	s 136
3. POINTS W ET POINTS ICR, CCAM V1	138
4. PROCEDURES STATISTIQUES	142
5. EXTRAITS DU RCP DE XIGRIS®	157
6. INDEX DES TABLEAUX	160
7. INDEX DES ILLUSTRATIONS	161
8. Lexique	163

RESUME

Objectifs:

L'objectif de l'étude PREMISS, lancée dans le cadre d'un programme STIC en 2002, est d'évaluer les coûts et l'efficacité observationnelle de l'introduction d'un nouveau traitement adjuvant, la Protéine C Activée recombinante humaine (drotrécogine alpha ou Xigris®), dans le traitement des syndromes septiques sévères et choc septique avec plusieurs défaillances d'organes dans les unités de réanimation françaises.

L'objectif principal est de chiffrer le coût des malades traités avec la drotrécogine alpha par rapport à des malades comparables non traités antérieurement. L'objectif secondaire consiste à évaluer le rapport coût-efficacité du Xigris[®]. L'efficacité en elle-même est étudiée, mais n'est fournie dans ce rapport qu'à titre indicatif.

Méthodes:

Protocole

Un schéma d'étude quasi-expérimental de type « Avant » / « Après » a été choisi. Les inclusions en phase « Avant » se sont déroulées avant la mise sur le marché du produit. Les patients ont été soignés de manière conventionnelle. La phase « Après » a débuté dès la mise sur le marché de Xigris®, elle regroupe des patients soignés par cette molécule, en complément du traitement conventionnel.

Pour répondre à l'objectif principal, 340 patients par groupe sont nécessaires. Si la recherche d'une différence d'efficacité avait fait partie des objectifs de l'étude, il aurait fallu pas moins de 600 patients par groupe (d'après les résultats de l'étude PROWESS).

La collecte des données a été faite de manière décentralisée, au niveau de chaque centre investigateur (unité de réanimation) participant à l'étude, par la mise sur pied d'un cahier de recueil en ligne. Ce cahier a été conçu, réalisé et géré par REES France, en collaboration avec les coordinateurs de l'étude, Jean-François Dhainaut et Benoît Vallet, et les investigateurs. L'information recueillie a été ensuite centralisée dans une même base de données dans un site Internet protégé, ce qui a permis de procéder aux contrôles de cohérence indispensables.

Méthodes statistiques

Les valeurs manquantes observées sur les caractéristiques initiales, primordiales pour réaliser des ajustements, ont été traitées par une méthode d'imputation multiple. L'étude étant multicentrique, des modèles à effets aléatoires ont été mis en œuvre pour tenir compte de l'effet centre. Les biais de recrutement potentiels, liés à la non randomisation des traitements dans les deux groupes, ont été repérés grâce au calcul des différences standardisées et réduits par appariement sur les scores de propension. Les variables discrètes, telles que le nombre d'hémorragies par patients, ont été modélisées par des modèles de comptage. Les variables asymétriques, telles que les coûts, ont été estimées par bootstrap non paramétrique.

Evaluation des coûts

Les coûts des médicaments sont issus du catalogue de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris 2004. Les coûts globaux, en réanimation ou à l'hôpital, ont été estimés par le biais d'équations de régression. Tous les coûts ont été capitalisés en Euros 2004.

Résultats:

Description de la population

85 centres investigateurs ont inclus au moins un patient au cours de cette étude, qui s'est déroulée entre septembre 2002 et février 2005. Au total, 1096 patients ont été retenus dans l'étude PREMISS, 509 en phase « Avant » et 587 en phase « Après ».

Un grand nombre de différences standardisées ont dépassé le seuil des 10 %, ce qui dénote l'existence de biais de recrutement. Ainsi les patients recrutés dans les deux phases, qui présentaient des indices de sévérité similaires, n'étaient pas tous de même degré de gravité. Les défaillances respiratoires touchaient plus fréquemment les patients de la phase « Après » (à travers la pression partielle en oxygène), tandis que les patients de la phase « Avant » étaient plus graves sur le plan neurologique (score de Glasgow). Par ailleurs, les patients recrutés pour être soignés par Xigris® étaient plus jeunes et présentaient moins de risque de décéder dans l'année. Le transfert interne étaient le mode d'entrée le plus fréquemment observé chez les patients de la phase « Avant », qui étaient plus tardivement admis dans le service en réanimation après leur entrée à l'hôpital. Les infections endocardiovasculaires et du tractus urinaire sont celles qui les concernaient le plus souvent.

La procédure d'appariement sur les scores de propension a aboutit à un échantillon de 840 patients, 420 dans chaque phase. Presque toutes les différences standardisées sont passées en-dessous de 10 % : les patients de plus de 80 ans restent toutefois plus nombreux en phase « Avant », de même que les patients non ventilés à leur entrée dans l'étude.

Les modalités de prise en charge du sepsis sévère

Le nombre de prescriptions de médicaments, hors Xigris®, a augmenté en phase « Après » (de 3,67 à 4,36 pour les anti-infectieux et de 3,41 à 4,27 pour les autres médicaments). L'utilisation de Xigris®, telle que décrite dans le résumé des caractéristiques du produit, n'est pas toujours conforme à celle exigée, notamment pour la posologie et la durée du traitement.

Les actes les plus fréquents sont les poses de cathéter (veineux central ou artériel, respectivement 96,30 % et 91,90 % des patients), la sédation (89,17 %), l'intubation trachéale (88,33 %), la ventilation mécanique (73,93 %) et les injections intraveineuses de dobutamine ou de dopamine (57,02 %). Tous ces actes (sauf l'intubation trachéale) ont été plus souvent réalisés en phase « Après » qu'en phase « Avant ».

Site Internet: http://www.rees-france.com

Le coût de traitement des patients

Les différences de coûts médicamenteux entre les deux phases sont significatives pour les anti-infectieux et les anti-coagulants. Elles ne le sont pas pour les corticoïdes et les inotropes. Le coût total hors Xigris[®] est significativement plus élevé en phase « Après » (surcoût estimé à $645 \, \text{\ensuremath{\in}}$).

Les différences de coûts sont significatives pour les culots globulaires et le plasma frais congelé. Le surcoût en phase « Après » lié aux transfusions est estimé à 293 €.

Les coûts complets d'hospitalisation sont estimés à 36 717 € en phase « Avant » et à 47 870 € en phase « Après ». Cette augmentation est significative.

La charge en soins

Les patients de phase « Après » sont restés significativement plus longtemps en réanimation que les patients de phase « Avant » : 24,42 jours, contre 21,27 jours.

Les indices de coûts relatifs (ICR) permettent de traduire la charge en soins. Chaque acte de la CCAM est valorisé en terme de points ICR. Nous constatons une augmentation de 17,81 % de la charge en soins pour les patients soignés par Xigris®, augmentation qui s'avère significative (p = 0,0479). L'augmentation significative du nombre de points Oméga en phase « Après » traduit également une activité plus soutenue dans les services de réanimation ayant participé à cette phase de l'étude.

Données d'efficacité et de tolérance

37,4 % des patients de phase « Avant » sont décédés 28 jours après le début du sepsis sévère, contre 34,1 % pour les patients de phase « Après ». La différence absolue de mortalité vaut 3,29 %, mais n'est pas significative (p = 34,54, test exact de Fisher). L'analyse multivariée donne un odds ratio de 0,94.

13,57 % des patients de phase « Avant » et 21,67 % des patients de phase « Après » ont saigné pendant leur séjour en réanimation, toutes hémorragies confondues (p = 0,0021, test du Chi²). Les transfusions sont également plus nombreuses en phase « Après », mais ceci est essentiellement dû à l'augmentation des hémorragies dans cette même phase.

Analyse coût-efficacité

Le surcoût moyen en phase « Après » est de 11 150 €, le nombre d'année de vies sauvées en moyenne en phase « Après » est de 0,55 années. Le ratio coût-efficacité est donc égal à 11 150/0,55 = 20 273 € par année de vie sauvée.

La probabilité que Xigris[®] soit coût-efficace par rapport au traitement conventionnel est de 74 % au seuil de 50000 € par année de vie sauvée (seuil reconnu comme acceptable).

Conclusion:

Le constat principal de l'étude PREMISS est relatif à l'impact budgétaire de Xigris[®]. Si l'adoption de ce traitement a un coût, celui-ci ne se limite pas au coût d'acquisition de la molécule. On estime ce coût d'acquisition à un peu plus de 6 700 € en moyenne, alors que la différence de coût médicamenteux totale (Xigris[®] inclus) est supérieure à 7 300 €. En effet, les patients de la phase « Après » ont également des coûts d'anti-infectieux supérieurs à ceux de la phase « Avant ». De même, le coût des transfusions augmente de près de 300 € par patient en phase « Après ». Enfin, le coût total hospitalier estimé par régression augmente au final (Xigris[®] compris) de près de 11 150 € en phase « Après ».

En termes d'organisation des soins, il apparaît que les patients en phase « Après » (survivants et décédés confondus) ont une durée de séjour en réanimation supérieure de 3 jours. Par ailleurs, même en tenant en compte de ce différentiel dans la durée de séjour, la charge en soins mesurée par le champ Oméga est significativement supérieure en phase « Après ». Ce résultat est retrouvé en raisonnant sur le thésaurus CCAM.

La faiblesse des effectifs de l'étude (notamment sur l'échantillon apparié) nous interdit de conclure sur les critères cliniques de l'étude. Notons cependant que les tendances (significatives ou non, selon les critères) retrouvées dans PREMISS correspondent à ce que l'on espérait trouver a priori : les patients soignés par Xigris[®] ont un meilleur pronostic et l'effet du traitement est moins important que celui rapporté dans l'essai randomisé contre Placebo En revanche, on observe plus d'événements hémorragiques en phase « Après ».

La synthèse des résultats économiques et cliniques de l'étude PREMISS par le biais d'une évaluation coût-efficacité conduit à un ratio de l'ordre de 20 000 € par année de vie gagnée. Au seuil de disposition à payer de 50 000 €, par année de vie gagnée, la probabilité pour que Xigris® soit coût-efficace est de 74 %.

PARTIE I. INTRODUCTION

1. LE SEPSIS SEVERE

1.1. Définitions

Le sepsis sévère est défini en 1991 par l'American College of Chest Physicians (ACCP) et la Society of Critical Care Medecine (SCCM). Les auteurs distinguent entre :

- le syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS en anglais), réponse inflammatoire à une agression sévère (traumatisme, ischémie*, brûlures, choc, infection...) qui se manifeste par des troubles de la température, du rythme cardiaque, de la fréquence respiratoire ou du taux sanguin de leucocytes*;
- le sepsis, SIRS secondaire à un processus infectieux confirmé ;
- le sepsis sévère, sepsis ayant conduit à une dysfonction d'organe(s), à des signes d'hypoperfusion* ou à une hypotension*;
- le choc septique, sepsis sévère associé à une hypotension persistante.

1.2. Epidémiologie

1.2.1. Incidence, prévalence et mortalité

Les données épidémiologiques les plus récentes dont on dispose en France sont dues à l'enquête EPISEPSIS,² étude de cohorte sur 206 unités de soins intensifs avec un suivi de deux semaines de 3738 admissions en 2001. L'incidence du sepsis sévère ou du choc septique était de 14,6 %, l'IGS II*3 (voir Annexe 2.1) moyen en début de sepsis sévère étant de 48, le score SOFA*4 de 9. La mortalité à J30 était de 35 %. Ce chiffre peut se rapprocher de celui de 31 % à J28 cité dans une méta-analyse des essais cliniques relatifs à la drotrécogine alfa (activée), parmi les patients sous placebo.⁵

Dans la base de données OUTCOME Réa,⁶ réunissant 6 unités de réanimation parisiennes ou proches de Paris, 841 patients parmi les 1698 hospitalisés plus de 48 heures (soit 49,5 % de ceux-ci ou 14,3 % de l'ensemble des admissions en réanimation) présentaient un sepsis sévère. 55,1 % d'entre eux présentaient des pathologies mortelles à court ou long terme (telles que définies par le score de McCabe), l'IGS II moyen était de 46, le LODS*7 de 6. La mortalité en réanimation était de 31 %, la mortalité à la sortie de l'hôpital de 42 %.

1.2.2. Physiopathologie

Les troubles les plus fréquents chez les patients septiques sont les troubles de la coagulation, pouvant aller jusqu'à la Coagulation Intravasculaire Disséminée. (CIVD*). On observe ce phénomène chez 30 à 40 % des sujets atteints de sepsis⁸, cette proportion étant bien plus élevée en cas de défaillances d'organes (80 à 90 %). Le CIVD, en épuisant les facteurs de coagulation plaquettaires, peut conduire à des hémorragies sévères.

Dans le cas d'un sepsis sévère, il faut s'intéresser aux défaillances d'organe, le risque de décès croissant de 15 à 20 % par défaillance. ¹⁰ La moitié des patients avec un sepsis sévère présente moins de deux défaillances d'organe. Les plus communes sont :

- Les défaillances respiratoires*. On estime à 85 % la proportion de patients nécessitant une ventilation, pendant 7 à 14 jours. La moitié répond aux critères de Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë (SDRA*).

^{*} les termes suivis d'un astérisque sont définis dans le lexique (Partie I.8)

- Les défaillances cardiovasculaires*. En entraînant un mauvais approvisionnement en substrats métaboliques (dont l'oxygène), elles peuvent conduire à un choc septique.
- Les défaillances rénales*. Elles sont souvent limitées à une oligurie* transitoire, l'anurie* est plus rare. La dialyse* n'est nécessaire que pour 5 % des patients.
- Défaillances gastro-intestinales*. Si elles sont rares, la malnutrition l'est moins.
- Autres défaillances. Les plus fréquentes sont les défaillances hématologiques* et neurologiques* (sous la forme de troubles de la conscience, les atteintes du système nerveux central restant rares).

1.2.3. **Pronostic**

Un rapport du NICE souligne le manque d'information sur la qualité de vie des patients survivant à un sepsis sévère 11. Si la plupart des survivants à un sepsis sévère quittent l'hôpital en bonne santé, ils peuvent avoir des dommages permanents au niveau des organes et des tissus. Ces patients pourront, dans les années suivantes, avoir une mauvaise qualité de vie et un risque de décès supérieur. Ainsi, une étude estimait qu'après un sepsis sévère, le risque de décès était multiplié par deux. 12

1.3. Prise en charge du sepsis sévère et du choc septique

La stratégie de soins peut comporter :

- Une antibiothérapie pour combattre l'infection;
- La transfusion d'un certain nombre de fluides via un cathéter;
- Des vasopresseurs* en cas de défaillance cardiovasculaire ;
- Des traitements spécifiques au sepsis (voir chapitre 2) :
- Des suppléances diverses pour pallier les défaillances d'organes.

Les soins débutent par l'administration d'une large gamme d'antibiotiques couvrant un large spectre. Il importe d'identifier la source de l'infection. On aura recours à un examen clinique approfondi, pouvant comporter des procédures d'imagerie, des analyses biologiques, etc. Si la source d'infection est identifiée, on pourra avoir recours à une antibiothérapie plus spécifique. On peut parfois avoir recours à d'autres procédures, comme la chirurgie, pour traiter le site d'infection.

1.4. Coûts

En France, avant introduction de nouveaux traitements du sepsis sévère, les patients souffrant de sepsis sévère ou de choc septique ont un coût total hospitalier estimé à 35 185 € et 27 083 € respectivement. 13 Ces estimations sont comparables à celles obtenues en suisse, de 27 665 € environ pour les sepsis sévères. 14 Une modélisation conduite par nos soins 15,16 estime quant à elle le coût des patients en France (il serait plus exact de dire en Île-de-France, le modèle se fondant sur les données de Cub-Réa, 17 base de données d'unités de réanimation de Paris et de la région parisienne) à 26 907 €, mais 31 825 € en se limitant aux seuls patients présentant plusieurs défaillances d'organe.

Enfin, dans la base OUTCOME Réa, 6 le coût direct en réanimation du sepsis sévère peut être estimé à 22 800 €, (22,7 k€ chez ceux présentant deux défaillances d'organe, 28,4 k€ chez ceux en présentant au moins 3) avec des coûts supérieurs si le sepsis sévère est acquis dans l'unité.

Tél. 33 (0)1 44 39 16 90 – Fax 33 (0)1 44 39 16 92 28, rue d'Assas – 75006 Paris – France Email: reesfrance@wanadoo.fr Site Internet: http://www.rees-france.com

2. LES NOUVEAUX TRAITEMENTS DU SEPSIS SEVERE

2.1. La drotrécogine alfa (activée)

2.1.1. Mécanisme d'action

Afin de comprendre le mécanisme d'action de la drotrécogine alfa (activée), il est nécessaire de se pencher sur la cascade immuno-inflammatoire liée au développement du sepsis. L'infection de l'organisme par un micro-organisme, provoque une réaction inflammatoire visant à l'élimination de l'intrus. Dans le cas d'un sepsis, il y a production excessive ou incontrôlée des médiateurs de l'inflammation, conduisant à l'activation de systèmes plasmatiques, de l'endothélium* microvasculaire et des leucocytes. Plusieurs systèmes sont activés simultanément au cours de la cascade et peuvent se stimuler entre eux.

- Mécanisme inflammatoire : les leucocytes vont entrer en contact avec l'endothélium et échanger des signaux, puis exprimer le facteur tissulaire (FT*).
- Mécanisme coagulatoire : le FT, en association avec le facteur VII activé (VIIa), va à son tour activer les facteurs de la coagulation jusqu'à la production de la thrombine*, protéase responsable de la synthèse de fibrine. Le réseau fibreux de chaînes de fibrine constitue le thrombus, ou caillot sanguin. La thrombine aura pour effet collatéral de stimuler à son tour l'inflammation.
- La fibrinoformation intra-micro-vasculaire va à son tour générer des thromboses, qui provoqueront ischémies et hypoxies, entraînant des morts cellulaires puis les défaillances viscérales. A terme, ces défaillances seront susceptibles d'entraîner le décès du patient.

La drotrécogine alfa (activée) est de la Protéine C humaine recombinante, la Protéine C étant un régulateur de la coagulation. Cette enzyme est impliquée dans la régulation de la production de la thrombine au niveau microvasculaire. Outre ses propriétés anticoagulantes, une action profibrinolytique* et anti-inflammatoire est supposée, sans que les analyses aient conduit à des résultats probants dans ce domaine. 18

La drotrécogine alfa (activée) est commercialisée par Lilly sous le nom de Xigris[®]. La molécule s'administre à 24 µg/kg/h pendant 96h, en perfusion intraveineuse continue. Il existe deux présentations : des flacons de 20 et de 5 mg. Le coût du mg est voisin de 47,5 € HT. Pour un poids moyen des patients de 71 kg, on peut estimer le prix moyen du médicament à environ 8000 € (TTC) par patient.

2.1.2. Etudes cliniques réalisées

Xigris[®] a fait l'objet de plusieurs études, randomisées ou non, rétrospectives ou prospectives, de phase II ou de phase III. On va décrire les résultats issus de l'essai clinique randomisé de phase III, PROWESS (recombinant human activated PROtein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis). 19 Cette étude prévoyait l'inclusion de 2 280 patients mais les inclusions se sont interrompues suite à la seconde analyse intermédiaire après qu'une différence statistiquement significative a été retrouvée sur la mortalité à 28 jours. Ce sont donc 1728 patients qui ont été recrutés et 1690 qui ont été effectivement soignés.

Equilibre de l'échantillon. Le rapport du NICE souligne que les patients sous placebo étaient moins souvent hypertendus (35 % contre 38 %, différence non significative au seuil de 5 %) mais présentaient plus souvent des antécédents d'infarctus du myocarde*, une myocardiopathie congestive* ou un diabète. La proportion de chocs septiques (tels que définis

28, rue d'Assas – 75006 Paris – France Tél. 33 (0)1 44 39 16 90 – Fax 33 (0)1 44 39 16 92 Email: reesfrance@wanadoo.fr Site Internet: http://www.rees-france.com

dans cet essai), de ventilations mécaniques ou de traitements à base de vasopresseurs* était également supérieure pour les patients sous Placebo. Ces légères différences ont pu favoriser les patients sous Xigris®.

Critère de jugement principal. Le critère de jugement retenu était la mortalité à 28 jours, quelle qu'en soit la cause. Sur les 1690 patients effectivement randomisés, on comptait 30.8% de décès à J28 dans le groupe Placebo contre 24.7% dans le groupe Xigris[®]. Le risque relatif de décès est donc de 0.80 (IC_{95%}=[0.66-0.94]), la différence est statistiquement significative (p = 0.005).

Evolution de la mortalité. S'il existe une différence de mortalité en faveur de Xigris[®] avec un recul de 28 jours, les patients inclus dans PROWESS on fait ensuite l'objet d'un suivi à 30 mois.²⁰ On n'observe ainsi plus de différence significative sur la mortalité entre les patients ayant reçu Xigris[®] et ceux ayant reçu un Placebo (durée médiane de survie de 1 113 jours contre 846, p=0,10).

Tolérance. Dans l'essai PROWESS, on observe plus d'hémorragies parmi les patients sous Xigris® (24.9 % contre 17.7 %, p<0,001). Les hémorragies sévères (« any intracranial hemorrhage, any life-threatening bleeding, any bleeding classified as serious by the investigator, or any bleeding that required the administration of 3 units of packed red cells on two consecutive days ») ne diffèrent par contre pas significativement entre les deux groupes (3.5 % contre 2.0 %, p=0.06). Les épisodes hémorragiques sévères ont eu lieu deux fois plus souvent durant la période d'infusion pour les patients dans le groupe Xigris® (pour les autres, ils ont eu lieu aussi souvent). Dans l'étude sans comparateur ENHANCE, l'incidence des événements hémorragiques sévères était néanmoins supérieure à celle rapportée dans les essais randomisés (3.1 % versus 2.0 % durant l'infusion et 2.9 % versus 1.6 % après l'infusion).²¹

Analyses par sous-groupes et choix de l'indication. Il apparaît que l'effet de Xigris® est plus important parmi les patients les plus sévères. En conséquence, les autorités sanitaires ont restreint l'indication de Xigris® à ces groupes de patients. Le critère diffère entre l'Europe et l'Amérique : pour les premiers, Xigris® est indiqué dans les sepsis sévères avec plusieurs défaillances d'organes (soit 75 % des patients de l'essai PROWESS), pour les seconds, c'est le score APACHE II, un indicateur de sévérité, qui sert de seuil (le traitement est restreint aux patients avec un APACHE II supérieur ou égal à 25, soit 50 % des patients de PROWESS). Les décisions ont été prises sur la base de l'essai PROWESS, avec un recul de 28 jours. Les deux indications se défendent : il n'y a pas de différence significative dans la mortalité à 28 jours parmi les patients présentant une seule défaillance d'organe, contrairement aux autres ; il n'y a pas de différence significative de mortalité parmi les patients avec un score APACHE II dans les deux premiers quartiles (<25), contrairement aux autres patients. Le RR à 28 jours est ainsi de 0.78 (IC_{95%}=[0.66-0.93]) dans l'indication européenne et de 0.71 (IC_{95%}=[0.59-0.85]) dans l'indication américaine.

L'analyse de la mortalité à plus long terme tend à justifier le choix américain : dans l'indication retenue, l'effet de Xigris $^{\text{®}}$ reste significatif (durée médiane de survie de 450 contre 71 jours, p = 0.0005). On ne peut dire autant de l'indication européenne (durée médiane de survie de 936 contre 681 jours, p=0.14).

2.1.3. Analyses coût-efficacité

De nombreuses analyses coût-efficacité de la drotrécogine alfa ont été effectuées. Nous distinguerons entre les études américaines et les études européennes.

2.1.3.1. <u>Evaluations nord-américaines</u>

L'évaluation canadienne de Manns et collègues. Cette étude coût-efficacité²² a été publiée en 2002. Des analyses par sous-groupes ont été menées en fonction de l'âge et du score APACHE II. Les coûts et les bénéfices sont actualisés au taux annuel de 5 %. La modélisation fait appel à un modèle de Markov (Avec 4 états : « Vivant en réa », « Vivant dans l'hôpital », « Vivant à la maison » et « Décédé », l'échelle de temps étant la semaine). Le RR rapporté dans PROWESS¹⁹ a servi à estimer l'efficacité de la molécule. Quant aux probabilités de transition entre les états pour les patients du groupe contrôle, elles sont estimées à partir d'une cohorte de 787 patients. La qualité de vie d'un survivant est estimée à 0,6.

Dans le groupe témoin, l'âge moyen est de 61 ans et 64 % des patients survivent à leur hospitalisation. Le coût moyen de réanimation est de 20 538 \$, auquel s'ajoute un coût d'hospitalisation de 12 422 \$. Parmi les survivants, les ré-hospitalisations coûteront en moyenne 14 181 \$ par patients la première année, puis 4 698 \$ la seconde et 4 579 \$ la troisième.

Les coûts relatifs à Xigris® sont estimés à 6 800 \$ par patient, auxquels s'ajoutent 122 \$ par patient de coût lié aux hémorragies sévères (8 306 \$ par épisode).

Le ratio coût-efficacité marginal est finalement de 27 936 \$ par année de vie (46 560 \$ par année de vie ajustée sur la qualité, 19 840 \$ par année de vie si l'on n'actualise ni les coûts, ni les bénéfices) pour l'ensemble des patients, mais de 19 723 \$ (32 872 \$ en ajustant sur la qualité de vie) pour les patients avec un APACHE II supérieur ou égal à 25. Les auteurs ont également calculé les coûts indirects liés aux pertes de productivité, en estimant à 17 % le taux d'emploi parmi les patients de moins de 61 ans. Dans cette approche, le ratio coût efficacité est de 26 933 \$ par année de vie.

Une analyse de sensibilité probabiliste menée sur l'ensemble des patients (quel que soit leur score APACHE II, par conséquent hors AMM) estime à 86 % la probabilité pour que Xigris® soit coût-efficace pour une disposition à payer de 50 000 \$ par année de vie ajustée sur la qualité.

Une présentation schématique du modèle est également fournie par les auteurs :

- Sur 100 patients soignés avec Xigris[®], on s'attend à observer 6 survivants supplémentaires ;
- Un patient survivant va vivre 8.1 annéesⁱ;
- Soigner 100 patients coûtera 680 000 \$ et le coût des soins des 6 survivants pour 8.1 années est de 478 565 \$;
- Le ratio coût-efficacité est donc de (680 000 + 478 565)/(8.1*6) = 23 839 \$ par année de vie.

¹ Notons que l'espérance de vie canadienne est - légèrement - supérieure à la française. Ainsi, selon les statistiques des Nations Unies 2002, le Canada se situe en 5^e position avec une espérance de vie à la naissance de 79.3 ans alors que la France est en 10^e position avec une espérance de vie de 78.9 ans.

L'évaluation US de Angus et collègues. Cette étude²³ a été publiée en 2003. Les patients retenus sont également les patients en sepsis sévère, l'âge et le score APACHE II sont également intégrés comme variables de stratification. Les coûts et les bénéfices sont cette fois actualisés au taux de 3 %. L'évaluation est fondée sur les patients de l'essai PROWESS¹⁹, l'estimation de l'efficacité du produit dérive donc des résultats ce cet essai. L'estimation de l'espérance de vie provient des tables de vie US pour l'année 1998ⁱⁱ, les espérances correspondantes étant ensuite multipliées par 0,51, suivant l'étude de Quartin. ¹² La conversion des années de vie en années de vie ajustées sur la qualité se fait de manière plus originale : les auteurs font correspondre à l'espérance de vie estimée l'âge d'un individu de la population générale, puis emploient une étude de cohorte spécifique²⁴ pour estimer la qualité de vie d'un individu de cet âge. Ainsi, un homme de 62 ans a une espérance de vie de 18 ans. L'espérance de vie d'un survivant à un sepsis sévère de même âge et de même sexe sera donc de 9,2 ans. Ceci correspond à l'espérance de vie d'un individu de 77 ans. Celui-ci une espérance de vie ajustée sur la qualité de 6,05 QALYs. Un survivant à un sepsis sévère de sexe masculin se verra donc attribuer 6.05 OALYs. Les coûts sont estimés à partir de 552 patients parmi les 705 patients US. Les coûts de santé directs et indirects sont retenus, les coûts des soins subséquents pour les survivants sont donc considérés.

Dans la base PROWESS, il n'y a pas de différences significatives de coûts par patient ou d'utilisation de ressources (à l'exception, bien entendu, du coût de Xigris®) sur les 28 premiers jours entre les deux groupes. Le temps d'infusion moyen de Xigris® est de 86 heures, le coût correspondant est de 6 595 \$ (7 055 \$ pour les survivants et 5 193 \$ pour les décédés). Les survivants à J28 avaient 58,1 ans en moyenne, une espérance de vie de 12,3 années avec une utilité de 0.68, soit 8,5 QALYs. A court terme, Xigris® entraîne un coût additionnel de 9800 \$ (67 % de ce coût est lié au coût du produit lui-même) pour 0.061 vies sauvées par patient. A l'échelle de la vie du patient, Xigris® entraîne un coût additionnel de 16 000 \$ (39 % est lié aux coûts de J28 au décès), pour un gain d'années de vie de 0,48 et un gain de QALYs de 0,33 par patient. Les ratios correspondants sont donc de 33 300 \$ par année de vie et 48 800 \$ par QALY, la probabilité que ce dernier ratio soit en dessous d'un seuil de 100 000 \$ est de 82 %. Pour les patients avec un APACHE II dans les deux derniers quartiles, le ratio passe à 27 400 \$ par QALY.

L'évaluation de Fowler et collègues. Les méthodes employées pour cette évaluation²⁵ ne sont pas toujours présentées de manière claire. Elle se fonde essentiellement sur les données de PROWESS¹⁹. En effet, les auteurs modélisent le devenir d'une cohorte hypothétique présentant les caractéristiques des patients de cet essai. Le modèle adopté comporte un modèle de Markov (après un arbre de décision classique pour le début du traitement, prenant en compte la probabilité d'hémorragies) retraçant la mortalité des patients. Les coûts et les bénéfices sont actualisés à 3 %. Les coûts des hospitalisations subséquentes des survivants sont intégrés au modèle. Les auteurs prennent en compte l'existence d'une surmortalité parmi les patients survivant un sepsis sévère dans les 8 premières années, ainsi que rapporté dans l'étude de Quartin. La qualité de vie est également prise en compte. Ainsi, l'utilité d'un patient dans l'état d'un sepsis sévère aigu présentant des complications est considérée comme étant de 0,44, elle est de 0,50 sans complications, de 0,64 après la phase aiguë et de 0,80 pour les survivants à l'épisode de sepsis (notons que ce dernier coefficient de qualité de vie est supérieur à celui employé par Manns et collègues, qui était de 0,6). Le coût d'un épisode hémorragique est estimé à 1 237 \$.

-

ii L'espérance de vie américaine est quant à elle inférieure à la française et de 77.0 ans, plaçant les US en 27e position.

Le coût d'un sepsis sévère passe ainsi de 51 006 \$ à 61 751 \$ si l'on fait usage de Xigris[®]. Les soins par Xigris[®] génèrent 6,63 QALYs (8.31 années de vie) contre 6,09 QALYs (7,63 années de vie) si l'on soigne les patients sans la molécule. Le ratio coût efficacité résultant est de 20 047 \$ par QALY (15 801 \$ par année de vie). Si l'on se limite à l'horizon de 28 jours, le différentiel de coût est de 7 885 \$ et celui d'efficacité de 0,061 vies, ce qui aboutit à un ratio de 129 262 \$ par vie sauvée. Parmi les patients avec un score APACHE II ≥ 25, le ratio est de 13 493 \$ par QALY (10 833 \$ par année de vie). A l'échelle des premiers 28 jours, il est de 70 297 \$ par vie sauvée. L'analyse de sensibilité avec simulation de Monte Carlo amène à conclure que, pour l'ensemble des patients, moins de 1 % des simulations aboutissent à des ratios supérieurs à 50 000 \$ par QALY.

L'évaluation de Betancourt et collègues. Cette évaluation²⁶ est assez atypique dans la mesure où elle adopte la perspective d'un seul établissement de soins de 340 lits de Detroit, mais s'intéresse à l'impact du nombre de défaillances d'organe et non à celui de l'APACHE II. L'arbre de décision employé était des plus simples : deux bras, correspondant aux soins avec et sans Xigris[®], et deux états finaux, la survie et le décès. L'analyse a par contre porté sur 4 groupes de patients, selon un seuil de défaillances d'organes (au moins une, deux, trois ou quatre défaillances). Les probabilités du modèle dérivent de l'essai PROWESS¹⁹. Les auteurs incluent dans l'analyse le coût des hémorragies, en ne considérant que les hémorragies gastrointestinales. En accord avec les résultats de PROWESS, le modèle fait l'hypothèse que la durée de séjour des patients survivants n'est pas modifiée. Seuls les coûts liés à l'hospitalisation et le mode de sortie du patient sont considérés, de sorte qu'il n'est pas nécessaire d'actualiser coûts et bénéfices. Les coûts additionnels des soins avec Xigris® sont estimés entre 6 240 \$ et 6 262 \$ selon le nombre de défaillances d'organe. Quant aux ratios coût-efficacité, ils décroissent de 104 100 \$ par vie sauvée pour les patients avec au moins une défaillance d'organe à 56 727 \$ par vie sauvée pour ceux avec au moins 4 défaillances. Pour les patients avec au moins deux défaillances, le ratio est de 78 075 \$ par vie sauvée.

2.1.3.2. Les évaluations européennes

L'évaluation française. Cette étude¹⁵ s'intéresse aux patients hospitalisés dans les hôpitaux publics de France. Les patients retenus dans l'analyse sont ceux avec au moins deux défaillances d'organe, conformément à l'AMM européenne. Les caractéristiques des patients ainsi que leurs coûts dérivent de la base Cub-Réa. L'efficacité de Xigris® est prise en compte non plus directement à travers son RR ou son ARR par rapport aux soins conventionnels, mais en modélisant directement la survie des patients afin d'obtenir un RR adapté aux caractéristiques des patients Cub-Réa. La durée de vie des survivants est modélisée de manière similaire à celle adopté par Angus et collègues,²³ avec des tables de vie françaises, mais en prenant explicitement en compte la présence de comorbidités des patients. La qualité de vie d'un survivant est estimée à 0,6. Les coûts des hospitalisations subséquentes ne sont pas pris en compte, ce qui rend inutile l'actualisation des coûts. Les bénéfices ne sont pas non plus actualisés. Les analyses par sous-groupe ne se fondent pas sur la notion de défaillance d'organe, mais sur celle de suppléance d'organe.²⁷

Dans le groupe de référence (soigné sans Xigris[®]), La durée de séjour moyenne est de 27 jours, le coût des soins de 31 289 \$ (au taux de 2002, soit 31 825 €). Un survivant peut espérer vivre 7,9 ans. Le coût d'acquisition de Xigris[®] est estimé à 7 705,5 \$ (8002,1 €). Le ratio coût-efficacité de Xigris[®] est estimé à 11 812 \$ (12 013 €) par année de vie, soit 19 686 \$ par QALY. En actualisant les bénéfices à 3 %, le ratio est de 16 283 \$ par année de vie. Le ratio diminue avec le nombre de suppléances d'organe. Une analyse de sensibilité par

simulation de Monte Carlo estime à 85 % la probabilité pour que le ratio soit inférieur au seuil de 50 000 \$ par QALY.

Notons qu'une analyse avait également été menée avant de connaître les indications du produit sur l'ensemble des patients présentant un sepsis sévère, ²⁸ elle estimait à 18 446 € par année de vie le ratio coût-efficacité marginal de la molécule.

L'évaluation espagnole. Cette étude²⁹ est surtout basée sur les résultats de l'essai PROWESS¹⁹. Les coûts des hospitalisations subséquentes n'ont pas été calculés, les coûts n'ont donc pas été actualisés. Là encore, l'espérance de vie a été modélisée de manière similaire à celle de l'étude d'Angus et collègues.²³ Les données de coût sont issues des consommations de ressources des patients US de l'essai PROWESS valorisées aux tarifs espagnols : la journée de séjour en réa était valorisée à 1 058 €, celle en unité de soins intermédiaires à 600 €, les autres à 243 €. Le coût de journée en réa des décédés vu considéré comme supérieur de 30 % et valorisé à 1 358 €. Le coût de 5 mg de Xigris[®] était de 237,5 €. Les auteurs estiment le ratio coût-efficacité marginal à 13 550 € par année de vie. Parmi les patients avec au moins deux défaillances d'organes, le ratio passe à 9 800 € (13 009 € en actualisant les bénéfices à 3 %).

L'évaluation allemande. Dans cette étude, 30 le coût de 5 mg de Xigris® est également valorisé à 237.5 €. Seuls les coûts de l'hospitalisation liée au sepsis sont estimés, les coûts des ré-hospitalisations des survivants ne sont pas pris en compte. Les coûts indirects (pertes de productivité...) n'ont pas non plus été considérés. Les analyses se fondent sur l'échantillon des patients PROWESS¹⁹, qui sert également à mesurer l'efficacité attendue de la molécule (sous forme d'ARR, réduction absolue du risque de décès). La consommation de ressources de ces patients est valorisée aux tarifs d'unités de réanimation allemandes.³¹ Ainsi, la journée de réanimation est valorisée à 989 € pour les survivants et 1 239 € pour les non-survivants, la journée d'hospitalisation post-réanimation à 425 €, la journée de ventilation à 9 €, la journée de vasodilatateurs à 165 € pour les survivants et 211 € pour les décédés, la journée de suppléance rénale à 56 € pour les survivants et 40 € pour les décédés, la journée de « thérapies sanguines » (transfusion de plasma ou plaquettes) à 446 € pour les survivants et 746 € pour les décédés s'il y a usage d'antithrombine III et à 411 € et 670 € sinon. Le modèle se structure sous la forme d'un arbre de décision s'intéressant au devenir du patient à J28 : décédé, hospitalisé ou sorti de l'hôpital. Les doses de Xigris® données aux patients se fondent sur un algorithme construit à partir des dosages observés dans PROWESS en fonction des dosages sur une période de 12 heures. L'espérance de vie des survivants est calculée de manière similaire à la méthode employée par Angus et collègues.²³ Les bénéfices sont présentés sans actualisation et avec une actualisation à 3 %. Les auteurs estiment les coûts en réanimation à 14 048 € pour le groupe Placebo et à 14 476 € pour le groupe Xigris® (Le coût d'acquisition de la molécule, de 7 454 €, n'est pas compris). Les coûts totaux hospitaliers sont eux de 18 125 € sous placebo et 26 455 € sous Xigris[®] (coût de la molécule compris). Parmi les patients avec au moins deux défaillances d'organe, les coûts en réa sont de 14 439 € et 15 431 € (le coût d'acquisition de Xigris® est alors de 7 374 €), les coûts totaux hospitaliers de 18 469 € et 27 356 €. Les ratios coût-efficacité sont de 14 119 € par année de vie (17 723 € par année de vie en actualisant les bénéfices à 3 %) tous patients confondus et de 10 215 € par année de vie (12 880 € par année de vie en actualisant) pour ceux entrant dans l'AMM européenne.

L'évaluation anglaise. Cette étude³² a été publiée récemment et nous ne disposons que de son abstract. Elle estime le ratio coût-efficacité marginal de Xigris[®] à 4 608 £ par année de vie (6 679 £ par QALY) en employant les estimations d'efficacité à 28 jours de l'étude PROWESS. Les ratios passent à 7 625 £ par année de vie et 11 051 £ par QALY en employant des données UK.

La revue de littérature de l'HTA. L'HTA a publié une revue de littérature³³ sur l'efficacité de Xigris[®] qui s'intéresse également aux données économiques. Elle prend en compte trois articles complets (les nord-américains^{22,23,25}), six abstracts publiés (Un abstract par les auteurs de l'étude anglaise, ³² deux par les auteurs de l'étude allemande, ³⁰ un par les auteurs de l'étude française, 15 un par les auteurs de l'étude espagnole 29 et un dernier portant sur une étude italienne, non décrite ici car publiée en italien dans une revue non référencée Medline), deux abstracts non publiés (l'un relatif à l'étude française, 15 le second portant sur une évaluation canadienne). L'étude proposée par Lilly au NICE est aussi rapportée. Les auteurs du rapport présentent également leur propre analyse coût-efficacité. Ce modèle prend la perspective du NHS et se fonde sur les caractéristiques d'une cohorte de patients UK présentant un sepsis sévère. Ainsi, un patient présentant un sepsis sévère a une probabilité de décès à J28 de 42 % (46 % s'il présente plusieurs défaillances d'organe). L'efficacité de Xigris[®] est estimée dans le modèle par le RR mesuré dans PROWESS. Le risque d'événements hémorragiques graves est pris en compte dans le modèle, avec les proportions PROWESS (un événement hémorragique sévère coûte ici 3182 £). Les patients survivants ont un risque de décès de 19.40 % la première année, 5.68 % la seconde, 4.75 % la troisième, 3.91 % la quatrième (suivant en cela l'étude menée par Wright et collègues³⁴ sur la mortalité après passage en réanimation). L'espérance de vie d'un individu de même âge est ensuite employée. Le coefficient de qualité de vie d'un patient survivant est de 0,6. Le coût d'acquisition de Xigris® est estimé à 4775 £ (4 716 £ pour les patients avec au moins deux défaillances d'organe). Les patients survivants restent en moyenne 7,8 jours (8,8 pour ceux présentant plusieurs défaillances d'organe) en unité de réanimation et, au total, 36,6 jours à l'hôpital (38,6 jours pour ceux présentant plusieurs défaillances d'organe). Pour les décédés, les chiffres sont de 6,4 jours (6,1 jours) en réa et 18,9 (18,3) jours à l'hôpital. Le coût d'une journée en réa est de 1 232 £, le coût de journée dans un autre service est de 200 £. Le coût de l'hospitalisation est ainsi de 15 370 £ pour les survivants (16 802 £ pour ceux présentant plusieurs défaillances d'organes) et de 10 384 £ (10 156 £) pour les décédés. Le coût annuel des soins des survivants est estimé à 1 290 £. Le coût des soins (non actualisé) d'un patient survivant est ainsi au final de 35 459 £. Les auteurs actualisent les coûts à 6,0 % et les bénéfices à 1,5 %. Les ratios coûtefficacité estimés sont ainsi de 4931 £ par année de vie et 8 228 £ par QALY parmi les patients présentant plusieurs défaillances d'organe et de 5 495 £ par année de vie et 9 191 £ par OALY pour tous les patients présentant un sepsis sévère. Sans actualisation, les ratios sont respectivement de 5 071 £ par année de vie, 8 462 £ par QALY, 5 473 £ par année de vie et 9 120 £ par QALY. Pour une disposition à payer de 20 000 £ par QALY, une analyse de sensibilité probabiliste estime à 98,7 % la probabilité que Xigris® soit coût-efficace parmi les patients avec plusieurs défaillances d'organe (96,8 % parmi l'ensemble des patients présentant un sepsis sévère).

La revue de littérature de Frampton et Foster. Cette revue de littérature³⁵ n'apporte pas d'informations supplémentaires, mais se fonde sur un plus grand nombre de sources que la revue de littérature de l'HTA: 4 études nord-américaines (dont une sponsorisée par Lilly) et 8 études ouest-européennes, en Autriche, France, Allemagne, Italie, Espagne, Suède, Suisse et au Royaume-Uni (toutes sponsorisées par Lilly).

2.2. Les corticostéroïdes

La place des corticoïdes* dans les soins du sepsis est débattue. La corticothérapie, traitement de référence de la plupart des maladies inflammatoires, a été l'une des premières thérapies évaluées dans le sepsis. Les premiers essais randomisés (dans les années 70 et 80), testant des doses élevées de corticoïdes sur des courtes périodes, ne démontrèrent pas d'effet sur la réduction de mortalité. Les années 90 voient la parution des définitions du sepsis obtenues par conférence de consensus¹, permettant d'homogénéiser les populations incluses dans les essais. Par ailleurs, on commence à s'intéresser aux liens entre choc septique et l'insuffisance surrénale. On distingue entre insuffisance surrénale absolue (cortisol avant et après stimulation par l'ACTH* ou synacthène* inférieur à 20 µg/dL) et insuffisance surrénale relative (incrément de cortisol plasmatique inférieur à 9 µg/dL après stimulation – le choix du seuil variant selon les auteurs, ce qui explique les variations dans la proportion de patients en choc septique qui sont concernés, allant de 6 à 75 % d'entre eux). De nouveaux essais thérapeutiques se mettent en place cherchant à tester l'effet de traitements prolongés à base de corticoïdes à faibles doses. En mars 2001 sont publiés les résultats de l'essai PROWESS, 19 montrant une réduction de la mortalité chez les patients en sepsis sévère soignés par Xigris[®]. En août 2002, est publié un essai³⁶ montrant à son tour une réduction de la mortalité chez les patients en choc septique avec insuffisance surrénale relative (76 % de l'échantillon) soignés par hydrocortisone (50 mg de bolus* en intraveineuse toutes les 6h) et fludrocortisone (50 µg une fois par jour) pendant 7 jours. Une récente revue de la littérature³⁷ fait le bilan de 23 essais évaluant l'efficacité des corticoïdes dans le soin du choc septique ou du sepsis sévère. Sur la mortalité à J28, le RR de décès obtenu par méta-analyse sur les 5 essais portant sur des corticoïdes à faibles doses sur de longues périodes est de 0.80 (IC_{95%} = [0.67 - 0.95]). Pour les 8 essais portant sur les corticoïdes à fortes doses sur de courtes périodes, il est de 0,97 (IC_{95%} = [0,72 – 1,31]). Par ailleurs, les auteurs n'identifient pas d'incidence supérieure d'événements indésirables dans le groupe traité par corticothérapie.

Tableau 1 Caractéristiques des corticothérapies à faibles doses dans la méta-analyse de Annane et al.³⁷

Etude	Patients	Interventions
Annane 2002 ³⁶	300 adultes avec choc septique,	Dans les 8h suivant le début du choc :
	ventilation et vasopresseurs*.	hydrocortisone (50 mg de bolus* en intraveineuse
		toutes les 6h) et fludrocortisone (50 µg une fois par
		jour) pendant 7 jours.
Bollaert 1998 ³⁸	41 adultes avec choc septique,	Dans les 48h suivant le début du choc:
	ventilation et vasopresseurs*	Hydrocortisone (100 mg i.v. 3 fois/jour) pendant 5
	(Catécholamines pour plus de 48h).	jours.
Briegel 1999 ³⁹	40 adultes avec choc septique,	Dans les 72h suivant le début du choc :
	ventilation et vasopresseurs*	Hydrocortisone (100 mg pendant 30 min, 0.18
		mg/kg/h en continu jusqu'à fin du choc, 0,08 mg/kg/h
		pour 6 jours)
Chawla 1999 ⁴⁰	and the second s	72h après le début du choc :
	vasopresseurs*	Hydrocortisone (100 mg i.v. toutes les 8h) pendant 3
4,		jours (puis diminution pendant 4 jours)
Yildiz 2002 ⁴¹	40 adultes avec sepsis (14), sepsis	Prednisolone (5 mg i.v. à 6 am et 2,5 mg i.v. à 18
	sévère (17) et choc septique (9)	pm) pendant 10 jours.

Le Tableau 1 retrace les principales caractéristiques des 5 essais de corticoïdes à faibles doses ayant fait l'objet de cette méta-analyse. Les protocoles de traitement sont ainsi très disparates, autant dans le choix des critères d'inclusion que dans celui des modes de soin. Certains essais privilégient une corticothérapie rapide, d'autres au contraire attendent 72h avant de la débuter ; la durée du traitement est assez variable.

Comment définir précisément ce qu'est une corticothérapie prolongée à faibles doses ? On pourrait retenir la formule de Djillali Annaneⁱⁱⁱ : 200 à 300 mg d'hydrocortisone pendant au moins 5 jours. L'hydrocortisone a ainsi été employée dans 4 des 5 essais. Dans un essai, cependant, il était fait usage de Prednisolone^{*}.

2.3. Les autres approches

Celles-ci sont surtout fondées sur une modification du protocole de traitement. Ainsi, en novembre 2001, peu de temps après la publication des résultats de l'essai PROWESS¹⁹ et peu de temps avant celle des résultats d'une corticothérapie prolongée à faibles doses,³6 Rivers et collègues⁴² publient les résultats d'une évaluation portant sur l'« early goal therapy » dans le soin des patients atteints de sepsis sévère ou de choc septique. L'« early goal therapy » est une thérapie agressive précoce fondée sur la saturation veineuse en oxygène au niveau d'une voie veineuse centrale (L'objectif étant alors de maintenir une ScvO₂¹v ≥ 70 % avec, dans les 6 premières heures, expansion volémique, infusion de cathécolamines et transfusion de concentrés globulaires). Dans cet essai randomisé, la mortalité hospitalière était de 46,5 % dans le groupe contrôle et de 30.5 % dans le groupe « early goal therapy » (p=0,009). On obtient ainsi un RR de 0,67. L'optimisation hémodynamique précoce a ainsi permis de diminuer la mortalité dans le sepsis sévère et le choc septique.

Dans une optique plus globale, on peut citer la « Surviving Sepsis Campaign ». Dans la présentation qu'en font les réanimateurs français⁴³, l'historique est le suivant : d'abord, une phase de prise de conscience, lors du congrès de l'ESICM (European Society of Intensive Care Medicine) d'octobre 2002. Partant de l'hypothèse que la prise en charge des patients pourrait être améliorée, l'objectif d'une réduction de 25 % de la mortalité en 5 ans est avancé. La deuxième phase, en 2004, correspond à l'élaboration de recommandations basées sur la médecine factuelle. La troisième phase, à l'heure actuelle, consiste à introduire dans la pratique les recommandations élaborées.

Les recommandations, dont certaines ont été sélectionnées pour une mise en place prioritaire dans les services, reprennent les résultats de beaucoup d'études présentées. Les auteurs retiennent les objectifs prioritaires suivants :

> Dans les six premières heures :

- 1) Mesurer le lactate sérique
- 2) Prélever des hémocultures avant l'administration des antibiotiques
- 3) Prescrire dans les 3 heures une antibiothérapie probabiliste à large spectre
- 4) En cas d'hypotension ou de lactate > 4 mmol/L, débuter une expansion volémique
- 5) Utiliser des vasopresseurs pour traiter l'hypotension pendant et après l'expansion volémique initiale
- 6) En cas de choc septique ou de lactate > 4 mmol/L, mesurer la PVC^v et la ScvO₂ ou la SvO₂^{vi}
- 7) En cas de choc septique ou de lactate > 4 mmol/L, maintenir la PVC entre 8 et 12 mmHg
- 8) Envisager un traitement inotrope positif (et/ou une transfusion par concentrés globulaires si l'hématrocrite est \leq 30 %) si la ScvO₂ est < 70 % ou la SvO₂ < 65 %, et la PVC \geq 8 mmHg

iii SFAR. Journée monothématique 2005 : Sepsis sévère en 2005. Jeudi 21 avril 2005.

iv Saturation en oxygène de la l'hémoglobine du sang veineux en veine cave supérieure

^v Pression Veineuse Centrale

vi Saturation en oxygène de l'hémoglobine du sang veineux mêlé

- Dans les premières 24 heures :
- 1) Maintenir la glycémie < 8.3 mmol/L
- 2) Prescription de Xigris[®] en fonction des recommandations du service
- 3) Administrer de faibles doses de corticoïdes en cas de choc septique nécessitant l'utilisation de vasopresseurs pendant plus de 6 heures
- 4) Utiliser une stratégie de ventilation protectrice, avec une pression de plateau ≤ 30 cmH₂O chez les patients ventilés mécaniquement.

On retrouve dans ces priorités l'influence des approches présentées : le rôle de Xigris[®] est retenu, celui des corticoïdes également. Quant à l'« early goal therapy », elle se retrouve dans les priorités des 6 premières heures.

3. L'ETUDE PREMISS

Débuté en 2000, le programme de soutien aux techniques innovantes coûteuses (STIC) se situe en aval de la recherche clinique. Il permet ainsi, à l'échelle nationale, d'encourager les établissements de santé sous dotation globale* à adopter des techniques innovantes et coûteuses.

Les objectifs du programme de soutien aux techniques innovantes coûteuses sont de :

- Favoriser la diffusion de certaines innovations coûteuses (dispositifs médicaux, médicaments, techniques diagnostiques, thérapeutiques et organisationnelles) en accordant des crédits spécifiques aux établissements de santé sous dotation globale participant aux protocoles multicentriques retenus.
- Préciser les conditions d'utilisation de l'innovation dans la prise en charge des malades et l'évaluer sur le plan médical et économique.
- Favoriser les échanges et les consensus entre les professionnels concernés.

Les résultats de ces évaluations procurent des éléments d'aide à la décision quant aux modalités pertinentes de diffusion de l'innovation dans le système de soins hospitalier. L'évaluation médico-économique de l'innovation se veut à visée pragmatique, une fois l'innovation validée par une étape de recherche clinique et sa diffusion débutée.

En 2002, le Xigris® répondait aux critères du programme STIC. D'une part, son efficacité clinique venait d'être validée dans le cadre de l'essai clinique randomisé PROWESS. D'autre part, la diffusion de l'innovation était proche : une autorisation temporaire d'utilisation (ATU*) de cohorte fut délivrée en juillet 2002, l'autorisation de mise sur le marché (AMM) suivît le 20 août. Enfin, il s'agissait effectivement d'une innovation coûteuse, innovation puisqu'elle était la première molécule faisant preuve de son efficacité dans le sepsis sévère ; coûteuse puisqu'il faut dépenser près de 8 000 € pour l'administrer à un patient.

C'est ainsi que la SFAR (Société Française d'Anesthésie et de Réanimation) et la SRLF (Société des Réanimateurs de Langue Française) répondirent à l'appel d'offres de l'année 2002 par le projet d'étude PREMISS (Protocole en Réanimation d'Evaluation Médico-économique d'une Innovation dans le Sepsis Sévère). L'objectif de ce projet était d'évaluer les coûts et l'efficacité observationnelle de l'introduction d'un nouveau traitement adjuvant, la PCArh (drotrécogine alpha ou Xigris®), dans le traitement des syndromes septiques sévères et choc septique en réanimation.

28, rue d'Assas – 75006 Paris – France Email : reesfrance@wanadoo.fr Tél. 33 (0)1 44 39 16 90 – Fax 33 (0)1 44 39 16 92

Site Internet: http://www.rees-france.com

PARTIE II. MATERIEL ET METHODES

1. Protocole

Objectifs de l'étude PREMISS

L'objectif de ce projet est d'évaluer les coûts et l'efficacité observationnelle de l'introduction d'un nouveau traitement adjuvant, la Protéine C Activée recombinante humaine (drotrécogine alfa ou Xigris®), dans le traitement des syndromes septiques sévères et choc septique dans les unités de réanimation françaises.

L'objectif principal sera de chiffrer le coût des malades traités avec la drotrécogine alfa par rapport à des malades comparables non traités antérieurement.

1.2. Définition des coûts

1.2.1. Perspective adoptée

Le cadrage des coûts à prendre en compte dans toute évaluation économique doit correspondre aux préoccupations budgétaires de l'interlocuteur. Les cliniciens s'intéressent naturellement aux conséquences économiques de leurs choix thérapeutiques sur le budget du service. Dans ce cas, ils se bornent à étudier les coûts qui peuvent être directement rattachés à l'utilisation d'une nouvelle technologie (coût d'usage d'une innovation thérapeutique). Néanmoins, ils ne peuvent ignorer les répercussions qu'entraîne leur activité sur l'équilibre des comptes de l'hôpital (coûts complets, frais de structure exclus)^{45,46}.

On distingue ainsi le coût médical variable (consommation médicamenteuse, de produits sanguins, examens complémentaires, actes chirurgicaux ou invasifs) d'un patient en réanimation des coûts en personnel médical et non médical, de gestion, d'hôtellerie et de frais généraux.

1.2.2. Coût médical variable

Le coût médical variable sera mesuré en documentant, au niveau de l'unité de réanimation, la consommation de ressources s'y rapportant. Celles-ci sont synthétisées dans la Figure 1. On va s'intéresser:

- A la consommation d'anti-infectieux, nécessaires à l'antibiothérapie probabiliste ;
- A la consommation d'inotropes, employés en cas de défaillance cardiovasculaire ;
- A la consommation de corticoïdes, pouvant être employés dans le soin de certains sepsis sévères³⁶:
- A la consommation d'anticoagulants, dont les interactions avec Xigris® sont mal connues;
- Aux transfusions effectuées;
- A la valorisation des événements liés aux hémorragies, principal événement indésirable de Xigris[®].

Bien entendu, s'ajoute à ces variables, pour les patients de la phase « Après », la consommation de Xigris[®].

28. rue d'Assas – 75006 Paris – France Tél. 33 (0)1 44 39 16 90 – Fax 33 (0)1 44 39 16 92 Email: reesfrance@wanadoo.fr Site Internet: http://www.rees-france.com

1.2.3. Les indices thérapeutiques

Toute évaluation économique implique de connaître la charge en soins induite par le malade accueilli. Les indices thérapeutiques permettent de répondre à ce besoin. Ils consistent en une liste d'actes établis par des experts.

Un indice thérapeutique se doit de répondre à plusieurs objectifs :

- Estimation des coûts par patient
- Mesure de l'adéquation du personnel de l'établissement à l'activité réalisée ou requise
- Estimation de l'évolution des services de réanimation au cours du temps
- Comparaison des unités entre elles
- Utilisation comme critère de jugement en recherche clinique.

L'indice de référence est le TISS (Therapeutic Intervention Scoring System), publié en 1974⁴⁷ et modifié en 1983⁴⁸. Constitué de 76 actes côtés de 1 à 4 points, ce score est assez lourd d'emploi en pratique quotidienne. Un autre indice fréquemment employé est le PRN (Projet de Recherche en Nursing). Initié au Centre Hospitalier Saint Justine de Montréal en 1969, il mesure spécifiquement la charge en soins requis par un malade. A chaque acte du PRN correspond un certain nombre de points établis en fonction du temps nécessaire à sa réalisation. De ce fait, il sert souvent de référence pour valider un nouvel indice thérapeutique. Un « PRN Réa » a également été proposé en tant que score simplifié spécifique à la réanimation⁴⁹.

Nous retiendrons deux indices d'intensité de la charge de travail médicale (en réanimation) : le Champ Oméga de l'ancienne Classification des Actes Médicaux (CdAM) et un thésaurus d'actes de la nouvelle Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM).

Le Champ Oméga (Annexe 2.3) a pour objectif premier de refléter l'activité des services de réanimation. Les grands principes qui ont guidé son élaboration sont les suivants :

- La nécessité de disposer d'un score simple et donc de sélectionner un nombre limité d'actes ;
- La prise en compte de la spécificité de la réanimation dans son aspect « service clinique » et non pas uniquement « médicotechnique » prestataire d'actes ;
- L'évaluation correcte de la complexité des soins de l'ensemble du séjour d'un patient.

Cette échelle thérapeutique a été proposée en 1985 par la commission d'évaluation de la SRLF à la demande des autorités de tutelle. Elle a été modifiée en 1990 suite à une étude la comparant au PRN⁵⁰ et fait partie du Catalogue des Actes Médicaux (Pour la publication officielle, se référer au BO n°95-4 bis).

Le score d'activité Oméga repose sur le recensement, pendant toute la durée de séjour du patient, de 47 actes thérapeutiques dont la pondération varie de 1 à 10 points Oméga et répartis en 3 catégories :

- La catégorie 1 comporte 28 actes enregistrés seulement une fois, quel que soit le nombre réel d'actes effectués pendant le séjour ;
- La catégorie 2 comporte 11 actes enregistrés chaque fois qu'ils sont réalisés ; les points Oméga correspondants sont donc comptabilisés autant de fois que l'acte est effectué au cours d'un même séjour chez un même malade ;
- La catégorie 3 est constituée de 8 actes enregistrés chaque jour de leur réalisation. Les points Oméga correspondants s'obtiennent donc en multipliant la valeur de l'acte par sa durée de réalisation en jours.

Le score d'activité Oméga est calculé en fin de séjour et est égal à la somme des points de chaque catégorie.

Effectuer la somme des points Oméga consomme, pour du personnel entraîné, de 2 à 5 minutes à la sortie du patient. D'utilisation plus simple, les points oméga sont corrélés aux points TISS (r = 0.540; p < 0.001) et aux points PRN-1980 (r = 0.317; p < 0.05) du premier jour d'admission. Cette corrélation est encore plus élevée si l'on multiplie ces points par la durée de séjour. Le score Oméga a été validé par une étude multicentrique montrant une très forte corrélation (r = 0.89; $p < 10^{-4}$) entre celui-ci et le PRN-1987.

S'il n'est pas un indice de gravité, il n'en demeure pas moins que le score Oméga est dépendant de la gravité des patients, de leur devenir, du type de maladie et de la durée de séjour. Le score IGS est bien corrélé avec le score Ω_1 (r=0,607; p<0,001)⁵¹ ou avec le ratio Ω_{total} / durée de séjour.⁵² Ainsi, la valeur de l'Oméga total varie peu avec la gravité initiale du malade ; Elle est surtout corrélée à la durée de séjour alors qu'il existe une bonne corrélation entre la gravité initiale et les actes Oméga 1. Si l'Oméga total est pondéré par la durée de séjour en réanimation, la charge thérapeutique ainsi calculée augmente avec la gravité initiale.

Le thésaurus CCAM. La Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM) est la première étape de la Classification Commune des Actes des Professions de Santé (CCAPS). Elle est limitée aux actes techniques médicaux et dentaires, à l'exclusion des actes d'anatomocytopathologie. La CCAM devrait permettre :

- La description de l'activité médicale ;
- L'allocation de ressources :
 - Tarification, dans le cadre du paiement à l'acte;
 - ➤ Calcul des ICR et classement en GHM, dans le cadre du PMSI.

La CCAM répond aux cinq propriétés suivantes :

- *Exhaustivité* : l'ensemble des actes médicaux et dentaires techniques, pris ou non en charge par l'assurance maladie, est répertorié dans la classification.
- Bijectivité: a un acte correspond un code et inversement.
- Non-ambiguïté des libellés : chaque libellé définit précisément l'acte décrit.
- *Maniabilité* : la classification doit être compréhensible et simple d'utilisation pour tous.
- Évolutivité: la classification doit s'adapter pour prendre en compte l'évolution des pratiques et des techniques.

Chaque libellé de la CCAM est repéré par un code principal. Pour décrire correctement une intervention, le code principal sera complété par un ou plusieurs codes supplémentaires, obligatoires ou facultatifs.

Les codes principaux de la CCAM sont des codes alphanumériques semistructurés occupant sept caractères. Une partie initiale, de quatre caractères alphabétiques majuscules, a un rôle structurant. La partie terminale, de trois caractères numériques en chiffres arabes, n'a pas de rôle structurant.

Les deux premières lettres du code traduisent la topographie de l'acte : la première désigne le système ou la structure où s'exerce l'action, la seconde peut désigner un organe, un tissu, une topographie ou une fonction. La troisième lettre correspond à l'action réalisée, la quatrième et dernière au mode d'accès ou la technique utilisée.

La valeur de chaque acte CCAM est établie en fonction des deux types de ressources mobilisées par le praticien :

- Le travail médical (W), traduisant la difficulté de l'acte;
- Les charges financières, traduisant le coût de la pratique (CP).

Le travail médical est converti en valeur monétaire par un facteur de conversion (FC), le coût de la pratique est exprimé directement en valeur monétaire. La valeur V de l'acte est alors donnée par :

$$V=(W*FC)+CP$$

Le Travail médical W, évalué en dehors de toute considération financière, est une combinaison de 4 composantes : la durée de l'acte T, le stress, la technicité et l'effort mental. Les trois dernières composantes, subjectives, sont mesurées par rapport à un acte de référence servant d'unité de mesure à tous les autres actes de la spécialité. En réanimation, l'acte de référence est la ventilation mécanique avec pression expiratoire positive [PEP] inférieure ou égale à 6 et FiO2 inférieure ou égale à 60% par voie endotrachéale.

L'étude PREMISS utilise certains actes CCAM pour décrire les soins induits par les patients septiques sévères. Les actes sont classés, de manière analogue au système CCAM, par appareils, à l'exception des actes d'imagerie et d'endoscopie (relevant de la surveillance du risque hémorragique) et des actes ne relevant d'aucun système particulier (actes avec codes en Z de la CCAM). Le cahier d'observation PREMISS n'obéit pas au principe d'exhaustivité de la CCAM : seuls les actes les plus susceptibles d'être observés ont été retenus (ils représentent néanmoins une centaine d'actes). Ce choix permet de gagner en maniabilité en réduisant le nombre de données à colliger.

Le thésaurus PREMISS de la CCAM, élaboré alors que la nomenclature n'était pas encore stabilisée, avait vocation à servir d'outil privilégié d'estimation des coûts. Certains actes retenus dans le thésaurus ont été supprimés des versions ultérieures de la classification. A l'heure actuelle, si chaque acte est doté d'un indice de coût relatif (ICR), la valeur monétaire de l'ICR reste inconnue.

Les points travail (W) et les points ICR ont par ailleurs été collectés à partir de la version 1 de la CCAM, consultable sur le site Internet^{vii} de l'Assurance Maladie jusqu'en juin 2005. L'annexe 3 donne le détail de ces points pour tous les actes du thésaurus PREMISS.

1.2.4. Récapitulatif

Nous pouvons donc estimer:

Directement le coût de certains médicaments et consommables ;

Indirectement le coût de la prise en charge en réanimation, voire hospitalière, à travers les indices thérapeutiques.

La Figure 1 reprend l'ensemble des variables économiques communes aux patients des deux phases (en phase « Après », il faudrait rajouter la consommation de Xigris[®]).

28, rue d'Assas – 75006 Paris – France Email : reesfrance@wanadoo.fr Tél. 33 (0)1 44 39 16 90 – Fax 33 (0)1 44 39 16 92

Site Internet: http://www.rees-france.com

vii Url : http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/ccam/index presentation.php?p site=AMELI, consulté le 10 avril 2005.

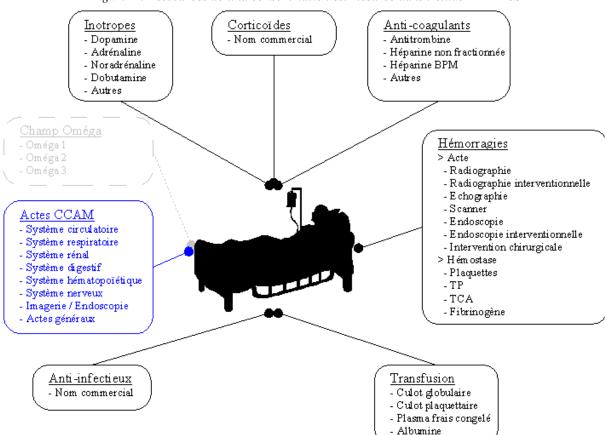


Figure 1 : Ressources dont la consommation est mesurée dans l'étude PREMISS

1.3. Design de l'étude

Intervention. Le traitement par Xigris[®] consiste en l'administration par voie intraveineuse de drotrécogine alfa (activée) à la dose recommandée de 24 µg/kg/h pendant 96 heures. S'agissant d'une étude observationnelle, les réanimateurs peuvent ne pas respecter ce dosage.

Population cible. Xigris[®] est indiqué chez le patient adulte présentant un sepsis sévère avec plusieurs défaillances d'organe, en complément à une prise en charge conventionnelle optimale. Les critères d'exclusion de l'étude ont suivi ceux du résumé des caractéristiques du produit (patients à risque hémorragique élevé, voir extraits du RCP en Annexe 3).

Plan expérimental. L'efficacité de Xigris® a fait l'objet de l'essai clinique randomisé de phase III PROWESS. ¹⁹ L'étude PREMISS fait ainsi le choix de privilégier la validité externe à la validité interne* : il convient en effet, plutôt que de reproduire les résultats de PROWESS, de s'assurer de leur généralisabilité dans le cadre de la pratique courante des réanimateurs hospitaliers français. Plutôt que d'avoir recours à un essai clinique randomisé à protocole rigide, donnant lieu à une prise en charge éloignée de la pratique courante (population ultra-sélectionnée, soins en aveugle, traitement standardisé...), on opte pour un schéma d'étude quasi-expérimental de type « Avant »/« Après »⁵³.

- *Phase « Avant »*. Avant la mise à disposition dans le cadre réglementaire de la molécule, ont été recrutés les patients servant de groupe témoin, qui ne se voient pas administrer Xigris[®]. Les inclusions dans cette phase ont débuté le 9 septembre 2002 et ont été clôturées le 20 janvier 2003. 509 patients sont disponibles pour l'analyse.

- *Phase « Après »*. Les inclusions ont débuté le 9 janvier 2003, après la mise à disposition de Xigris[®], et se sont clôturées le 20 novembre 2004. Après gel de la base le 15 février 2005, 587 patients sont disponibles pour l'analyse.

Durée de suivi. La perspective adoptée est celle de l'hôpital. Les patients seront donc suivis de leur entrée en réanimation à leur sortie de l'hôpital.

1.4. Plan d'échantillonnage

La participation à l'étude PREMISS se fait sur la base du volontariat. Toute unité de réanimation souhaitant inclure des patients tient lieu de centre investigateur. C'est ainsi que 103 centres (répartis dans 96 départements et 22 régions) se sont portés volontaires au début de l'étude. Au final, ce sont 85 d'entre eux qui ont fourni au moins un patient retenu dans l'analyse. (En moyenne, un centre inclut donc 13 patients).

Nous avons donc affaire à un échantillonnage à deux degrés : Un échantillon de réanimateurs sélectionne un échantillon de patients.

Les centres investigateurs étaient libres d'inclure ou non dans l'étude tout patient remplissant les critères d'inclusion. On ne peut conclure sur la représentativité de l'échantillon de patients. D'une part, parce que les centres investigateurs n'ont pas été sélectionnés au hasard, mais sur la base du volontariat. D'autre part, parce que l'on ne peut dire si les patients euxmêmes ont été sélectionnés aléatoirement par les centres.

1.5. Taille d'échantillon

1.5.1. Méthodes de calcul

Le recrutement dans l'étude PREMISS dépend de l'activité des centres participants, mais il peut être utile de prévoir le nombre de sujets nécessaires à identifier une différence statistiquement significative entre les deux groupes.

Nous retiendrons pour les calculs de taille d'échantillon les hypothèses suivantes :

- Le risque de première espèce α^* sera de 5 %.
- La puissance $1-\beta$ (où β désigne le risque de deuxième espèce*) sera de 80 %.
- Les tailles des groupes « Avant » et « Après » sont considérées comme équivalentes.
- Les tests effectués sont bilatéraux.

Dans le cas de la comparaison de deux moyennes, nous emploierons la formule suivante pour obtenir la taille d'échantillon N :

$$N = \left(Z_{1-\frac{\alpha}{2}} + Z_{1-\beta}\right)^{2} \frac{\sigma_{0}^{2} + \sigma_{1}^{2}}{\left(\mu_{0} - \mu_{1}\right)^{2}}$$

Où Z_i est un fractile de la loi normale centrée réduite ($Z_{0.975}$ =1.96), μ_i la moyenne observée dans le groupe i et σ_i^2 sa variance.

Dans le cas de la comparaison de deux proportions, nous emploierons la formule suivante :

$$N = \left(Z_{1-\frac{\alpha}{2}} + Z_{1-\beta}\right)^{2} \frac{p_{0}(1-p_{0}) + p_{1}(1-p_{1})}{(p_{0}-p_{1})^{2}}$$

28, rue d'Assas – 75006 Paris – France Tél. 3 Email : reesfrance@wanadoo.fr

1.5.2. Réponse à l'objectif principal

Notre objectif principal sera de mettre en évidence une différence de coût entre les patients traités par Xigris[®] et les autres.

Nous allons employer les coûts issus du modèle d'évaluation médico-économique français¹⁵: $\mu_0 = 31\,800\,$ €, $\mu_1 = 39\,500\,$ €. Ne connaissant pas la variance associée à ces coûts, nous postulerons que le coefficient de variation, cas plausible en matière de coûts, est de 1. Par conséquent :

$$\sigma_0 = \mu_0, \, \sigma_1 = \mu_1.$$

On trouve:

$$N = \left(Z_{0.975} + Z_{0.800}\right)^2 \frac{31800^2 + 39500^2}{\left(31800 - 39500\right)^2} = \left(1.96 + 0.84\right)^2 \frac{31800^2 + 39500^2}{\left(31800 - 39500\right)^2} = 340$$

Il faudrait donc prévoir un échantillon de 340 patients dans chacun des groupes, soit 680 patients au total, pour mettre en évidence une différence de coût de 7 700 € au seuil de significativité de 5 % et avec une puissance de 80 %.

1.5.3. Evaluation de l'efficacité de Xigris®

Dans l'essai PROWESS¹⁹, si l'on se limite aux patients avec deux défaillances d'organe ou plus, on observe une proportion de décès de 26,5 % dans le groupe soigné par Xigris® contre 33,9 % dans celui soigné par Placebo.

Si l'on postule que ces taux correspondent à ceux que retrouvera dans l'essai PREMISS, la taille d'échantillon devrait être de :

$$N = (Z_{0.975} + Z_{0.800})^2 \frac{0,339(1 - 0,339) + 0,265(1 - 0,265)}{(0,339 - 0,265)^2} = (1,96 + 0,84)^2 \frac{0,224079 + 0,194775}{(0,074)^2} = 600$$

Il faudrait donc 600 patients par groupe (soit 1 200 patients en tout) pour mettre en évidence une réduction absolue de mortalité de 7,4 % au seuil de significativité de 5 % et avec une puissance de 80 %. Ainsi, les effectifs de patients avec au moins deux défaillances d'organe recrutés dans PROWESS étaient légèrement supérieurs – 1 271 patients au total.

1.5.4. Récapitulatif

Les objectifs de recrutement affichés dans PREMISS étaient ainsi de 800 patients par groupe. En pratique, les recrutements ont plutôt été de l'ordre de 500 patients par groupe, ce qui est suffisant pour répondre à notre objectif principal mais insuffisant pour conclure sur l'efficacité de Xigris[®].

28, rue d'Assas – 75006 Paris – France Tél. 33 (0)1 44 39 16 90 – Fax 33 (0)1 44 39 16 92 Email: reesfrance@wanadoo.fr Site Internet: http://www.rees-france.com

1.6. Recueil d'information

1.6.1. Modalités de recueil

Collecte Internet. La collecte des données se fait de manière décentralisée, au niveau de chaque centre investigateur (unité de réanimation) participant à l'étude, par un cahier de recueil en ligne. Ce cahier a été conçu, réalisé et géré par REES France, en collaboration avec les coordinateurs de l'étude, Jean-François Dhainaut et Benoît Vallet, et les investigateurs. L'information recueillie est ensuite centralisée dans une même base de données dans un site Internet protégé. Cet intranet a été créé à partir de trois composantes :

- Un éditeur de pages HTML (HyperText Markup Langage ou langage Web), de scripts PERL (Practical Extraction and Report Language), utilisant le langage SQL (Structured Query Language) et permettant de générer des pages dynamiques (questions/réponses spécifiques),
- Une base de données Access permettant de collecter de façon structurée et non redondante les informations.
- Un ODBC (Open Database Connectivity) permettant d'interpréter le langage d'interrogation d'une base de données à partir du langage Perl.

Confidentialité des informations. Un identifiant et un mot de passe sont donnés à tout établissement investigateur. Ceci permettra un accès restreint à la base de données qu'aux seuls internautes et établissements référencés. Par ailleurs, les patients sont eux-mêmes identifiés par un code alphanumérique unique, l'« identifiant patient », non nominatif. Seul le centre investigateur sait faire le lien entre cet identifiant et l'identité du patient.

Structure de la base de données. A chaque enregistrement correspond un internaute, un établissement, un numéro identifiant patient et les informations saisies s'y rapportant. 16 tables permettent de stocker les données saisies et enregistrées (Figure 2):

- Trois tables ont été créées pour les données concernant le centre investigateur, son hôpital et son service. Ces centres, répartis sur toute la France, peuvent correspondre à un ou plusieurs services d'un même hôpital ou à plusieurs services d'hôpitaux ou d'établissements différents.
- Chaque centre investigateur a renseigné un ou plusieurs dossiers patients. Ceux-ci sont structurés par interface et par type d'informations : inclusion, bilan initial, administration de Xigris®, anti-infectieux et autres médicaments, hémorragies éventuelles, actes CCAM et Oméga, sortie, qui constituent autant de tables correspondantes. Si certaines tables (ex : « Patient ») contiennent autant d'enregistrements que de patients inclus (relation un à un), d'autres (ex : d'administration de médicaments) contiennent autant d'enregistrements que d'événements (relation un à plusieurs).

Ces tables peuvent être reliées les unes aux autres par 2 identifiants : l'identifiant utilisateur ou centre investigateur (« Codutil ») et l'identifiant patient (« Idpat »).

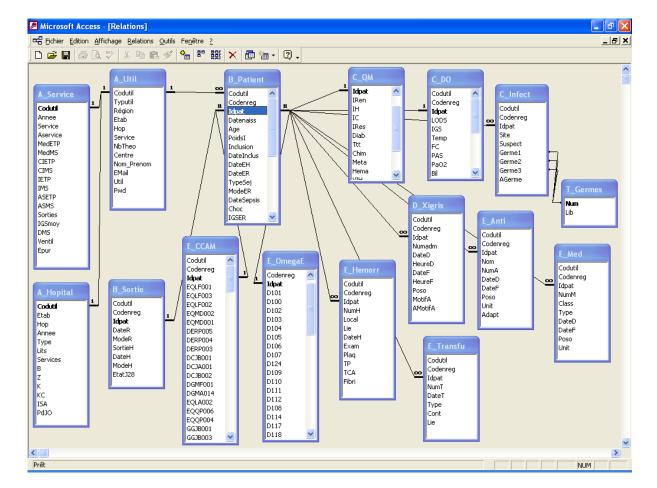


Figure 2 : Système de gestion de la base de données PREMISS

1.6.2. Data monitoring

Le recueil de données par Internet permet des contrôles de qualité du fait de l'internaute, au fil de sa saisie, ou de l'équipe de data monitoring, sur la base de données globale. Ainsi, des contrôles de la saisie étaient proposés :

- En bas de l'interface « Sortie du Patient », pour la vérification d'un dossier en particulier ;
- Au niveau de l'interface « Saisie de l'identifiant patient », pour la vérification de tous les dossiers du centre investigateur considéré.

Par ailleurs, des contrôles ont été effectués au long des inclusions, visant dans un premier temps à s'assurer l'exhaustivité de l'information saisie, puis, dans un second temps, la cohérence et le respect les règles de codage adoptées.

Durant la phase « Avant », 5 « critères qualité » ont ainsi été retenus à l'échelle d'un centre investigateur : (1) La proportion de patients pour lesquels l'IGS II à l'entrée en réanimation est renseigné ; (2) La proportion de patients pour lesquels le questionnaire relatif aux défaillances d'organes en début de sepsis sévère est saisi ; (3) La proportion de patients pour lesquels la sortie est renseignée ; (4) La proportion de patients pour lesquels au moins 45 actes Oméga sont renseignés ; (5) La proportion de patients pour lesquels au moins 105 actes CCAM sont renseignés. Les trois premiers indicateurs sont d'ordre clinique, les deux derniers d'ordre médico-économique. En phase « Après », un sixième indicateur fut rajouté : (6) La proportion de patients pour lesquels au moins une information relative à l'administration de Xigris® est renseignée.

Des procédures d'analyse de données et de classification permirent ensuite de classer les centres sur un gradient de qualité, permettant de définir des stratégies de relance afin d'obtenir une saisie de l'information plus exhaustive.

Pour contrôler l'exhaustivité du remplissage des dossiers de phase « Avant », quatre contrôles qualité ont été effectués en avril, mai, juin et juillet 2003. Le premier contrôle qualité portant sur les patients de la phase « Après » eut lieu en novembre 2003. En tout, 7 contrôles qualité ont permis d'évaluer l'évolution du remplissage des dossiers de phases « Après », le dernier en datant du mois de décembre 2004. Chaque fois, les résultats de ces contrôles ont été transmis aux centres investigateurs pour les inciter à continuer leurs efforts de remplissage.

Plusieurs vagues de relances téléphoniques ont été effectuées. Elles ne portaient plus seulement sur les 5 ou 6 « critères qualité » définis ci-avant, mais entraient plus avant dans le détail du remplissage. La première s'est tenue entre le 10 et le 20 juin 2003. A cette occasion, des fiches qualité personnalisées furent envoyées aux investigateurs, rappelant pour chacun de leurs patients l'ensemble des informations manquantes ou incohérentes. La relance ne se limitait ainsi pas au simple monitoring du remplissage de certaines variables. La seconde vague a eu lieu du 13 au 23 octobre 2004, environ un mois avant la fin des inclusions. Elle avait pour principal objectif de mettre l'accent sur les champs encore manquants dans les différents dossiers et d'inciter les centres à terminer leur remplissage.

Une relance par mail a également été effectuée spécifiquement pour le remplissage des données administratives en décembre 2004. Chaque message était individualisé, facilitant ainsi la tâche de recherche de l'information pour chaque centre investigateur.

1.7. Gel de la base

1.7.1. Historique

9 septembre 2002 : Début des inclusions en phase « Avant », ouverture de la base.

9 janvier 2003 : Début des inclusions en phase « Après » 20 janvier 2003 : Fin des inclusions en phase « Avant » 20 novembre 2004 : Fin des inclusions en phase « Après »

10 décembre 2004 : Clôture de la base

15 février 2005 : Gel partiel de la base (sauf données sur le devenir des patients)

22 juillet 2005 : Gel définitif de la base (données de mortalité incluses)

1.7.2. Correction des incohérences : entre la clôture et le gel partiel de la base

Le planning initial prévoyait une clôture de la base de données le 10 décembre 2004, pour un gel définitif le 31 décembre 2004, permettant un début de l'analyse statistique en janvier 2005. Il s'est avéré que plusieurs centres n'avaient pas eu le temps de compléter leurs données avant cette date. En conservant cette date de gel, la perte d'information était grande. Les trois centres les plus en retard ont été aidés par une attachée de recherche clinique, chargée de remplir les derniers dossiers. Elle s'est déplacée fin décembre 2004 dans le premier centre et courant janvier dans les deux autres.

28, rue d'Assas – 75006 Paris – France Email : reesfrance@wanadoo.fr Tél. 33 (0)1 44 39 16 90 – Fax 33 (0)1 44 39 16 92

Site Internet: http://www.rees-france.com

Cette période d'attente a été mise à profit pour vérifier la cohérence des données déjà récupérées, par des tests qui n'avaient pas été intégrés dans le logiciel. Excluant les erreurs de saisie évidentes, corrigées directement par l'équipe de data monitoring (par exemple « 204 » au lieu de « 2004 »), une relance par mail a été réalisée auprès de tous les centres pour lesquels une incohérence avait été relevée. L'envoi comprenait un fichier Word en pièce jointe récapitulant les problèmes rencontrés par patient pour le centre concerné. Cette relance ayant eu lieu entre le 31 janvier et le 1^{er} février 2005, un délai supplémentaire a été accordé aux centres jusqu'au 15 février, première date de gel de la base.

1.7.3. Complément sur la sortie : justification d'un gel différé

Cette date du 15 février fût dans un premier temps considérée comme un gel définitif. Les incohérences subsistantes ont donc été traitées par l'équipe de data monitoring au cas par cas. Certaines ont ainsi été corrigées sur avis d'experts (ainsi, les corrections des fautes d'orthographe sur les noms de médicaments ont été validées par un pharmacien hospitalier). Pour d'autres, la solution la plus probable, aux vues de toute l'information disponible, a remplacé la réponse incohérente. Parfois néanmoins, il n'était pas possible de statuer et l'incohérence a mené à recoder la (ou les) variable(s) concernée(s) comme manquante(s).

Toutefois, les données manquantes ou incohérentes sur la sortie des patients se sont avérées d'un poids non négligeable sur les résultats concernant l'étude de la moralité. Il a donc été décidé de relancer une dernière fois les centres pour disposer de données fiables sur la sortie des patients. Cette relance (qui n'a porté que sur la sortie) a eu lieu entre le 30 juin et le 07 juillet 2005 (plusieurs appels ont parfois été nécessaires avant d'obtenir une réponse). Le gel définitif de la base a donc été fixé au 22 juillet 2005, pour laisser le temps aux centres de retrouver l'information demandée dans les dossiers médicaux.

2. METHODOLOGIE STATISTIQUE

2.1. Généralités

Le risque de première espèce retenu pour l'analyse sera de 5 %. Les traitements statistiques se font au moyen des logiciels SAS 8.2 (SAS Institute Inc, Cary, NC) et R 2.0.1 (R Development Core Team, 2005). Les tests pratiqués seront bilatéraux.

L'analyse se fera en intention de traiter. En particulier, un patient de la phase « Après » soumis à une interruption de la perfusion de Xigris[®] sera considéré comme ayant été exposé au traitement.

2.2. Cas des valeurs manquantes

On distingue entre trois cas:

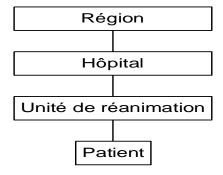
- Pour les actes CCAM et Oméga, on va considérer qu'une procédure médicale non renseignée n'a pas eu lieu. On considère donc toute valeur manquante comme égale à 0.
- Pour les variables concernant les caractéristiques initiales du patient, d'importance primordiale pour les ajustements ultérieurs, on traite les valeurs manquantes par imputation multiple⁵⁴ (pour plus de détails, se référer à l'Annexe 4.1).
- Pour les autres variables, la proportion de valeurs manquantes est trop faible (moins de 5 % pour la grande majorité des variables) pour justifier un traitement statistique lourd. On peut penser que l'exclusion pure et simple des patients pour lesquels la variable étudiée n'est pas renseignée ne biaise pas significativement les résultats.

2.3. Structure hiérarchique des données : prise en compte de l'effet centre

Les patients inclus dans la base PREMISS sont issus d'un processus d'échantillonnage stratifié : ce sont des centres de réanimation qui ont été contactés, ceux-ci incluant sur la base du volontariat des patients dans chaque phase de l'étude.

Les données ont donc une structure hiérarchique :

Figure 3 : Structure hiérarchique des observations dans l'étude PREMISS



Une région peut comporter plusieurs hôpitaux participant à l'étude, un hôpital peut comporter plusieurs services investigateurs, un service investigateur peut inclure plusieurs patients.

Chaque patient est relié à un service par un code se voulant unique. Chaque service comporte la mention de l'hôpital dont il est issu, chaque hôpital comporte une adresse.

Au niveau de l'hôpital, un certain nombre de variables étaient recueillies : le nombre de lits, la valeur du point ISA, le type d'établissement...

Au niveau du service étaient recueillies d'autres variables : type de service, nombre de sorties, durée moyenne de séjour...

Enfin, la majorité des informations recueillies se font à l'échelle du patient : gravité initiale, type d'infection, actes médicaux réalisés, survie...

L'étude PREMISS est multicentrique : plusieurs centres investigateurs dans plusieurs hôpitaux y participent. Une simple analyse « poolée » des résultats de l'étude pourrait amener à des conclusions erronées : p-values et intervalles de confiance incorrects (du fait d'un effet grappe), estimations biaisées (du fait de la non prise en compte des facteurs de confusion), ignorance de l'hétérogénéité entre les centres investigateurs (du fait des modifications d'effet). Les patients d'un même centre sont soumis au même protocole de traitement, les soins leur sont délivrés par la même équipe soignante. Au sein d'un même centre investigateur, on peut donc s'attendre à ce que les observations soient corrélées. La structure hiérarchisée de l'étude PREMISS demande donc de faire appel à l'analyse multiniveaux. Cependant, certaines contraintes rendent sa mise en œuvre malaisée :

- Tout d'abord, les variables recueillies au niveau de l'hôpital et du service de réanimation ont été moins bien renseignées que celles relevant du patient :
 - Au niveau de l'hôpital, l'information recueillie est très lacunaire. Ainsi, le nombre de lits est manquant pour 40 % des hôpitaux. Pour les 60 % restants, de surcroît, l'information est de qualité variable, l'information saisie n'étant pas toujours cohérente avec d'autres sources officielles, lorsqu'elles existent. La situation empire lorsque l'on s'intéresse à d'autres variables. Ainsi, le prix de journée des spécialités onéreuses est manquant pour plus de la moitié des hôpitaux.
 - Au niveau du service, la situation est meilleure, mais la proportion de valeurs manquantes reste non négligeable : le nombre de personnel n'est pas renseigné dans plus d'un service sur cinq, le nombre de sorties dans plus d'un service sur quatre, le pourcentage de séjours avec épuration extra-rénale n'est pas renseigné dans plus d'un service sur trois...
- De plus, il s'est avéré que certains centres investigateurs ont inclus des patients provenant de plusieurs services de réanimation à la fois :
 - Le centre investigateur identifié par le n°22 (16 inclusions) a ainsi inclus des patients issus d'un service de réanimation médicale polyvalente et des patients issus d'un service de réanimation chirurgicale.
 - Le centre investigateur identifié par le n°73 (16 inclusions également) a lui inclus des patients issus de trois services de réanimation, médico-chirurgicale, médicale et chirurgicale.
 - Le centre investigateur identifié par le n°89 (19 inclusions) a inclus des patients issus de deux services de réanimation, toutes deux chirurgicales.

L'impossibilité de relier 51 patients à leur service de réanimation et la mauvaise qualité des données recueillies au niveau de l'hôpital et, dans une moindre mesure, de l'unité de réanimation, rend difficile la prise en compte explicite de la structure hiérarchique des données.

On emploiera (en faisant abstraction des incertitudes relatives aux 51 patients cités précédemment) si nécessaire des modèles à effets aléatoires pour prendre en compte l'effet « clustering » au niveau des services de réanimation. Dans ces modèles, on modélise l'hétérogénéité entre centres par une distribution de probabilité. Les coefficients de régression varient ainsi d'un centre à l'autre, on considère les patients corrélés car partageant des caractéristiques non observées de la même unité de réanimation ; on parle de paramètres

spécifiques aux sujets. On se bornera à introduire un facteur aléatoire au niveau de l'intercept, l'information relative aux hôpitaux et services de réanimation n'étant pas exploitable.

2.4. Gestion des biais de recrutement : la méthode du Propensity Score

Contrairement à un essai clinique randomisé, rien ne garantit dans l'étude observationnelle PREMISS la comparabilité des patients inclus dans la phase « Avant » et celle des patients inclus dans la phase « Après », puisque la décision d'inclure les patients dans l'une ou l'autre phase de l'étude ne résulte pas d'un processus aléatoire. On parle alors de biais de recrutement. Le biais de recrutement est ainsi un type de biais de sélection viii : si les médecins ont tendance à recruter différemment les patients des 2 phases de l'étude, toute analyse ne prenant pas en compte ces différences aboutira à des estimateurs erronés.

La notion d'équilibre d'une variable entre les deux phases permet d'appréhender l'existence de ce type de biais. Elle se mesure au travers des différences standardisées : pour une variable donnée, une différence standardisée supérieure à 10 % traduit un déséquilibre de cette variable entre les deux phases et donc un potentiel biais de recrutement. Pour une variable quantitative, la différence standardisée se mesure comme suit :

$$d = \frac{X_{Xigris} - X_{Avant}}{\sqrt{\frac{S_{Xigris}^2 + S_{Avant}^2}{2}}}$$

Il s'agit donc de la différence entre les moyennes, pondérée par l'écart-type commun. La généralisation au cas d'une variable binaire est immédiate :

$$d = \frac{p_{xigris} - p_{Avant}}{\sqrt{\frac{p_{xigris} - p_{xigris} + p_{Avant}}{2}} + p_{Avant}}$$

Pour les variables qualitatives à plus de deux modalités, la valeur de la différence standardisée dépend de la modalité prise comme référence. L'équilibre d'une telle variable se traduira par la valeur absolue de la différence standardisée maximale parmi celles calculées en prenant chaque modalité en référence.

Si biais il y a, une approche a fait ses preuves afin de le réduire : celle du propensity score (PS).⁵⁶ On peut interpréter le PS comme la probabilité, pour une personne de caractéristiques données, d'être exposée à un traitement. Le PS réduit ainsi un nombre potentiellement élevé de covariables en une seule variable composite qui résume correctement l'ensemble des caractéristiques mesurées. Diverses méthodes existent pour estimer le PS et pour l'employer ensuite dans l'étude. Dans le cadre de PREMISS, un modèle de régression logistique a été sélectionné pour estimer le PS, ce dernier a ensuite servi à constituer un échantillon de patients comparables entre les deux phases, par appariement. Pour de plus amples détails, se référer à l'Annexe 4.2.

-

viii On compte également parmi les biais de sélection le biais d'autosélection (participation à une étude sur la base du volontariat), le biais d'indication (un médecin conseillant à son patient de pratiquer un sport à titre préventif biaiserait l'étude de l'association entre sédentarité et maladies cardiovasculaires) ou le biais par survie sélective (si certains patients dans l'indication décèdent précocement, ils ne seront pas inclus dans l'étude). L'étude PREMISS présente surtout un biais de recrutement au niveau des patients et un biais d'autosélection au niveau des centres investigateurs.

2.5. Gestion des données de comptage

L'étude des effets indésirables du traitement nous amènera à nous intéresser à l'occurrence des hémorragies et, par ricochet, à celle des transfusions. Ces deux variables sont discrètes et peuvent se caractériser par une forte proportion de zéros. Plusieurs familles de modèles sont alors disponibles pour analyser ce type de données :

- Le modèle de Poisson est le plus courant pour prédire des évènements discrets. Il se caractérise par un seul paramètre, ce qui implique que l'espérance et la variance sont identiques.
- Le *modèle binomial négatif* généralise le modèle de Poisson en ajoutant un paramètre de surdispersion, permettant à la variance d'être supérieure à l'espérance.
- Les modèles à excès de zéros (« Zéro-Inflated ») modélisent les données de comptage en deux étapes : la probabilité que l'événement ne se produise pas dans un premier temps, puis, dans un deuxième temps, l'espérance de l'événement.
- Les *modèles double-haie* (« Double-Hurdle ») modélisent également les données en deux étapes. Ils se différencient des modèles à excès de zéros en imposant à l'espérance de l'événement d'être non-nulle.

L'ensemble de ces modèles ainsi que le processus de sélection permettant d'arbitrer entre eux est présenté dans l'annexe 4.3.

2.6. Gestion des données fortement asymétriques

L'analyse des coûts dans une étude médico-économique n'est pas triviale. En effet, les données de coût sont généralement dispersées vers la droite, c'est-à-dire qu'une faible proportion de patients engendre des coûts extrêmes (séjour très long à l'hôpital, utilisation de ressources particulièrement coûteuses, rechute...). Ce caractère dispersé rend l'analyse statistique plus complexe, à la fois pour déterminer le coût d'une thérapie et pour comparer le coût de deux thérapies. Plusieurs écoles existent. D'après Thomson et Barber⁵⁷, l'information la plus importante d'une étude économique réside dans la moyenne arithmétique des coûts par patient. Ainsi, les tests basés sur la distribution (test de Mann-Whitney) ou sur la moyenne géométrique (transformation logarithmique) des coûts ne devraient pas être utilisés selon eux. Au contraire, O'Hagan et Stevens⁵⁸ mettent l'accent sur le fait qu'il faut tenir compte du caractère dispersé des données en utilisant des méthodes adaptées, telles que la transformation logarithmique, pour obtenir des résultats fiables. Les alternatives sont résumées dans le Tableau 2.

Tél. 33 (0)1 44 39 16 90 – Fax 33 (0)1 44 39 16 92 Site Internet: http://www.rees-france.com

38

Tableau 2 : Méthodes les plus souvent employées pour comparer des coûts

Procédure	Description	Hypothèses	Avantages	Inconvénients
Test t de Student	Teste l'égalité des moyennes de deux populations	Le paramètre est distribué selon une loi normale. Egalité des variances.	Compare directement les moyennes et il est robuste à l'hypothèse de normalité en cas de grands échantillons et de faible dispersion du critère	L'hypothèse de normalité est rarement vérifiée dans le cas de coûts
Test U de Mann Whitney	Teste l'hypothèse selon laquelle deux échantillons indépendants ont été tirés dans deux populations ayant des distributions identiques (ou dans une même population)	Indépendance des échantillons ; peu sensible aux valeurs extrêmes	Test non paramétrique: aucune hypothèse n'est faite sur la distribution du paramètre	Ne compare pas les moyennes. Sensible à l'hétérogénéité des variances dans les deux groupes ^{59,60} .
Transformation Logarithmique	On procède à un test t sur le logarithme du paramètre	Log-normalité du paramètre	Plus robuste en présence de valeurs extrêmes. Estimateur efficace de la différence de coûts entre deux groupes calculable si les données suivent une loi lognormale	Comparaison de moyennes géométriques. Biais si non conformité des données à la loi log-normale ⁶¹
Bootstrap non paramétrique	Estimation de la distribution de la différence de coûts moyenne par tirage aléatoire avec remise de n individus parmi n		Permet de comparer directement les moyennes. Plus robuste aux valeurs extrêmes que le test de Student	Sur chaque échantillon de bootstrap, la distribution des coûts est susceptible d'être dispersée

Le bootstrap paramétrique a été privilégié pour comparer les coûts engendrés par les patients dans les deux phases de recrutement. Pour plus de détails sur chacun des tests décrits cidessus, se reporter à l'annexe 4.4.

3. **EVALUATION DES COUTS**

3.1. Valorisation des médicaments

3.1.1. Reconnaissance des produits dans le catalogue APHP

Le cahier électronique rempli par les centres investigateurs de PREMISS ne comprend pas les informations relatives au prix des médicaments administrés. Le nom commercial du produit administré est toutefois disponible. Grâce à un catalogue précisant le prix de tous les médicaments achetés par l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (APHP) en 2004, presque toutes les prescriptions décrites dans la base se sont vues associer un médicament inscrit dans le catalogue APHP. Trois cas de figures se présentent :

- Le nom commercial renseigné par le médecin est présent sous le même nom que dans le catalogue.
- Le médicament prescrit n'est pas renseigné sous le même nom dans la base et dans le catalogue. L'aide d'un pharmacien a été utile pour relier les différentes dénominations d'un même produit.
- Trois médicaments n'ont pu être retrouvés dans le catalogue (Corticus, Florinef et Orelox).

Une fois la correspondance faite entre les médicaments présents dans la base PREMISS et ceux inscrits dans le catalogue APHP, plusieurs règles ont dû être définies pour parvenir à un coût par administration.

3.1.2. Choix du mode d'administration

De nombreux modes d'administrations sont parfois possibles pour un même produit. Les injections en intraveineuses ont systématiquement été privilégiées pour calculer le coût du traitement, l'hypothèse sous-jacente étant que ce mode d'administration est plus utilisé dans les unités de réanimation pour des patients inconscients.

Toutefois, le prix correspondant à ce mode n'est pas disponible pour tous les médicaments. En second lieu ont été favorisés les comprimés, deuxième mode d'administration le plus courant dans le catalogue APHP.

3.1.3. Mise en relation de la posologie et du coût d'une unité de traitement

La majorité des traitements utilisés en réanimation possèdent un coût très faible. Ainsi, en moyenne, une unité (une ampoule, un comprimé ou un flacon, selon le mode d'administration retenu) coûte 27,89 €, avec une médiane à 2,90 €. Seuls quelques médicaments sont réellement onéreux. Pour associer un coût à chaque posologie renseignée, raisonnement suivant a été appliqué :

- Pour les médicaments dont l'unité (le flacon par exemple) coûte plus de 67 € (le quantile à 95 % des prix est égal à 66,97 €), il est supposé que les centres ne gaspillent pas de produit lorsque l'ensemble du flacon n'a pas été utilisé. Ainsi, le coût du traitement pour les médicaments concernés est strictement proportionnel à la posologie renseignée. Si plusieurs dosages sont possibles pour un même produit, celui donnant le meilleur rapport dosage/prix est privilégié.
- Pour tous les autres médicaments (c'est-à-dire 95 % des cas), le coût calculé tient compte du dosage du flacon ou du comprimé. Chaque flacon commencé est supposé entièrement utilisé (pas de récupération). D'autre part, la meilleure combinaison possible aux vues des différents dosages disponibles est cherchée afin d'obtenir le coût le plus faible possible, en suivant la logique de restriction budgétaire des hôpitaux.

28. rue d'Assas – 75006 Paris – France Tél. 33 (0)1 44 39 16 90 – Fax 33 (0)1 44 39 16 92 Email: reesfrance@wanadoo.fr Site Internet: http://www.rees-france.com

40

Par exemple, dans la base, un patient a reçu du Caspofungin[®] à une posologie de 35 mg. Deux dosages par intraveineuse sont envisageables dans le catalogue APHP : le premier, à 50 mg, coûte 486,401 €, le second, à 70 mg, coûte 618,685 €. Afin d'obtenir le prix le plus bas possible, il a été supposé qu'un flacon dosé à 70 mg a été dilué. Le coût associé à cette posologie est donc de 309,343 € (618,685 / 2).

Pour des médicaments peu onéreux, aucune dilution n'est envisagée. Prenons l'exemple d'un patient ayant reçu de l'Ampicilline[®] à une posologie de 3 g. Ici aussi, deux dosages sont possibles : le premier à 1 g et coûtant 0,277 €, le second à 2 g et coûtant 0,411 €. Il a été considéré que le médecin a utilisé un flacon dosé à 1 g et un autre dosé à 2 g, ce qui amène à un coût de traitement à 0,688 € (au lieu de 0,831 € si trois flacons dosés à 1g avaient été comptabilisés). Par ailleurs, pour une posologie à 3,5 g, deux flacons dosés à 2 g sont comptabilisés, correspondant à un coût de 0,822 € (il y a dans ce cas « gaspillage » d'un demi flacon).

3.1.4. Imputation des coûts manquants

Pour chaque ligne de prescription, le coût du traitement est donc obtenu en multipliant le coût unitaire par jour à la durée du traitement. Toutefois, toutes les administrations n'ont pas pu être valorisées, et ce pour deux raisons principales :

- Le produit administré n'est pas connu (Corticus, Florinef, Orelox, « autre inotrope », « autre anticoagulant ») : dans ce cas, le coût du traitement est laissé à manquant.
- La durée du traitement est manquante : la durée moyenne observée sur les patients ayant bénéficié du même traitement a été imputée afin de pouvoir calculer un coût pour les patients concernés.

3.2. Valorisation des transfusions

Les transfusions sont de plusieurs types. Les médecins ont le choix entre :

- les culots globulaires,
- les culots plaquettaires (ou plaquettes),
- le plasma frais congelé,
- ou l'albumine.

Pour chaque transfusion effectuée, le volume total transfusé doit être renseigné. Toutefois, cela ne suffit pas pour déterminer le coût de la transfusion. En effet, la cession des produits sanguins labiles définie dans le journal officiel du 13 février 2004 est donnée pour une poche de produit sanguin, sans en préciser le volume.

Le volume standard de chaque type de transfusion a donc été déterminé sur avis d'experts. Voici les conventions adoptées :

- un culot globulaire contient 250 ml de produit
- un culot plaquettaire contient 3000 ml de produit
- un plasma frais congelé contient 200 ml de produit
- un flacon d'albumine peut contenir 100, 250 ou 500 ml de produit

L'arrêté du 10 février 2004 modifiant l'arrêté du 23 décembre 1997 modifié relatif au tarif de cession des produits sanguins labiles donne alors les prix en Euros hors taxe suivants :

Tableau 3: Prix 2004 des produits sanguins

Produit sanguin	Prix en Euros (HT)
Concentré de globules rouges humains homologues déleucocytés	167,97 €
(culot globulaire)	107,77 C
Concentré de plaquettes d'aphérèse : concentration minimale de 2 x	201 12 6
10 ¹¹ plaquettes par poche (culot plaquettaire)	201,13 €
Plasma frais congelé humain homologue solidarisé pour sang reconstitué	66,15 €

Pour l'albumine, les poches ont été valorisées à partir des prix du VIALEBEX® 4 %, en flacon de 100, 250 et 500 ml, indiqués dans le catalogue de l'APHP, soit respectivement 12,36 €, 30,901 € et 61,801 € le flacon.

3.3. Calcul du coût de la prise en charge à travers les indices thérapeutiques

3.3.1. Estimation des coûts en réanimation

La littérature regorge d'équations permettant de valoriser les séjours en réanimation. Parmi cet ensemble vaste, deux ont été choisies : l'équation de Chaix⁶² et l'équation de Sznadjer.⁶³ Elles ont été formées à partir de séjours dans des centres de réanimation français et reposent sur un indice thérapeutique spécifique à la réanimation : le score Oméga.

Equation de Chaix : estimation des coûts médicaux directs

Les coûts médicaux en réanimation peuvent être déterminés à partir de l'équation de Chaix, utilisant les trois sous-scores Oméga et une variable binaire (Kc) valant 1 si une procédure invasive a été employée durant le séjour en unité de soins intensifs (chirurgie ou radiologie interventionnelle). Seuls les coûts médicaux sont considérés ici, c'est-à-dire les tous les coûts directement attribuables aux soins donnés aux patients. Ont été exclus les salaires du personnel médical et non médical, les charges sociales, les frais d'exploitation et autres coûts fixes. Plus précisément, l'étude ayant permis l'élaboration de l'équation qui suit a été menée à l'hôpital Henri-Mondor, dans le service de réanimation médicale. Les coûts des médicaments sont tirés de la liste de la pharmacie, coûts de livraison inclus. Le coût des fournitures appliqué correspond au prix du fabriquant. Le coût des produits sanguins a été estimé grâce aux factures de la banque de sang de l'hôpital. Le coût des analyses biologiques a été obtenu à partir des systèmes de comptabilité des départements laboratoire et radiologie, qui mettent en relation les dépenses totales annuelles d'exploitation de chaque département avec le nombre et le type de test réalisé. Le coût des procédures chirurgicales ou invasives a été estimé grâce aux données comptables des salles d'opération, des salles de réveil et des unités vasculaires du département de radiologie. La méthode de valorisation mise en œuvre pour chaque procédure tient compte du temps passé par le personnel médical et non médical, de l'utilisation de médicaments, de produits sanguins et de fournitures.

La formule obtenue est la suivante ($R^2 = 0.826$). Elle est exprimée en £₁₉₉₆:

Coûts médicaux =
$$23\Omega_1 + 53\Omega_2 + 8\Omega_3 + 2352Kc + 96$$

Un taux de conversion de 1/10 a été appliqué pour obtenir les coûts en FF₉₆.

➤ Equation de Sznadjer : estimation des coûts totaux directs

L'étude réalisée par Sznajder et al. fournit plusieurs équations de coûts liant les coûts totaux directs en unité de soins intensifs aux actes du système Oméga en 1993, à partir d'un échantillon de 121 patients sélectionnés aléatoirement dans cinq unités de réanimation représentative des unités de réanimation de l'AP-HP.

Pour chaque séjour, les coûts totaux directs ont été calculés. Ils comprennent :

- Les coûts médicaux, valorisés à partir de la liste nationale des produits sanguins et de la pharmacie centrale de l'AP-HP :
 - Médicaments
 - Produits sanguins
 - Fournitures
 - Analyses biologiques
 - Equipement
- Les coûts de personnel : le coût des infirmières et des aides soignantes a été estimé en mesurant la durée moyenne de chaque soin et en la pondérant par les salaires journaliers.

Parmi les sept équations testées par Sznajder, celle fournissant le plus fort R² (0,92) et s'appliquant à l'ensemble des patients a été conservée :

Coûts directs (FF₉₃) =
$$-1772 + 11556.LS + 140.\Omega_{tot}$$

où LS est la durée du séjour en unité de soins intensifs et Ω_{tot} est le score Oméga total.

3.3.2. Coûts complets d'hospitalisation

Les coûts complets d'hospitalisation pour un patient en réanimation peuvent également être calculés à partir de la base CUB Réa et d'une équation de régression multiple élaborée grâce à une étude de microcosting portant sur 211 séjours en unité de réanimation en 1996 ⁶⁴. Les coûts concernés se répartissent comme suit :

- En unité de réanimation :
 - Coûts directs variables:
 - Examens (biologie, imagerie)
 - Petit matériel
 - Médicaments et produits sanguins
 - Personnel soignant (infirmière diplômée d'état, aide soignante), calculé au temps passé
 - Coûts directs fixes :
 - Personnel médical et cadres infirmiers, calculé au prorata de la durée de séjour
 - Coûts indirects variables :
 - Restauration
 - Blanchisserie
 - Pharmacie
 - Gestion
- En aval de la réanimation :
 - Nombre de jours valorisés par catégorie tarifaire du service

L'équation de coûts élaborée à partir de l'étude de microcosting possède un coefficient de détermination (R²) de 0,93 et s'écrit :

$$CC = \beta_0 + \beta_1.DSR + \beta_2.DSR.1_{DCR=1} + \beta_3. \Omega_{tot} + \beta_4.(IGSII)^2 + \beta_5. 1_{DCR=1}$$

avec:

CC : Coût Complet du patient (en FF₉₆)
 DSR : Durée du Séjour en Réanimation

- Ω_{tot} : Score Oméga Total

- IGSII: Score IGS II

- 1_{DCR=1}: Variable indicatrice du décès en réanimation

- $\beta_0 = -8.881,50$

- $\beta_1 = 5 \ 465,60$

- $\beta_2 = 3715,10$

- $\beta_3 = 183,75$

- $\beta_4 = 5.27$

- $\beta_5 = -18078,50$

L'emploi d'une telle équation implique plusieurs hypothèses :

- Il existe une différence de coût entre les patients survivants <u>en réanimation</u> et les patients décédés en réanimation
- Le sens de cette différence est fonction de la durée de séjour en réanimation
- Le coût des patients décédés à l'hôpital est égal au coût des patients survivants en réanimation (valorisation au prix de journée).

Ainsi, pour des durées de séjour courtes (moins de 5 jours), le coût des patients survivants est supérieur à celui des patients décédés en réanimation. Passé ce seuil, les patients décédés coûteront plus cher, et ce d'autant plus que leur durée de séjour augmente.

3.3.3. Ajout du coût d'acquisition de Xigris®

Les trois équations présentées ci-dessus ont été élaborées avant l'utilisation du Xigris[®]. Pour évaluer au mieux les coûts associés aux patients de phase « Après », il faut donc au moins ajouter les coûts d'acquisition de Xigris[®] par patient. Toutefois, l'utilisation de Xigris[®] pourrait avoir des effets sur le mode de prise en charge, la durée du séjour, l'occurrence d'effets indésirables. Or, ces trois équations dépendent au moins du score Oméga, score établi pour traduire l'activité du service de réanimation : la plupart des changements de prise en charge induits par l'utilisation de Xigris[®] devraient donc se traduire, pour les patients de phase « Après », directement à travers l'équation considérée. En ne faisant qu'ajouter les coûts d'acquisition, nous faisons ainsi l'hypothèse que le coût total calculé pour les patients de phase « Après » n'est pas sous-estimé.

3.4. Expression des coûts en euros 2004

L'année 2004 a été choisie pour harmoniser l'ensemble des coûts calculés dans cette étude, cette année correspondant aux dernières inclusions. Les inclusions s'étalant de septembre 2002 à décembre 2004, il a tout d'abord fallu tenir compte de l'inflation entre 2002 et 2004 et entre 2003 et 2004.

3.4.1. Prise en compte du taux d'inflation

Tous les prix de médicaments et des produits sanguins sont donnés en euros 2004 (catalogue APHP 2004), alors que certains ont été acquis en 2002 ou en 2003. Le taux d'inflation donné par l'INSEE permet de passer d'une valeur en euros 2004 à une valeur en euros 2002 et 2003 grâce à la conversion suivante :

Tableau 4 : Parité de pouvoir d'achat en 2002, 2003 et 2004

	Valeur en € 2002	Valeur en € 2003
1 € 2004 vaut	0,959	0,979
		Source INSEE

Par ailleurs, les équations de coûts sont exprimées en francs 1993 ou 1996. Les taux d'inflation fournis par l'INSEE permettent de trouver les valeurs nominales en 2002, 2003 et 2004 des coûts initialement exprimés en francs.

Tableau 5 : Pouvoir d'achat en 1993 et 1996, exprimé en euros 2002, 2003 et 2004

	Valeur en € 2002	Valeur en € 2003	Valeur en € 2004
1 FF 1993 vaut	0,17335	0,17716	0,18093
1 FF 1996 vaut	0,16456	0,16798	0,17156

Source INSEE

3.4.2. Capitalisation des coûts

Une fois les coûts exprimés en valeur nominale chaque année, il faut tenir compte du temps qui passe en capitalisant tous les coûts pour l'année 2004. En effet, 1 € obtenu en 2002 perd de sa valeur en 2004 : si 1 € gagné en 2002 est placé à un taux d'intérêt r, il rapporte plus d'1 € en 2004. Capitaliser les coûts en 2004 revient donc à tenir compte du fait que les coûts nominaux 2002 et 2003 possèdent une valeur plus faible en 2004 car les sommes n'ont pas été placées. En accord avec les recommandations du NICE, le taux de capitalisation r sera pris égal à 3,5 %. Les valeurs 2004 sont donc obtenues de la manière suivante :

$$\begin{split} V_{\epsilon 02 \rightarrow \epsilon 04} &= V_{\epsilon 02} \; x \; (1+r)^2 \\ V_{\epsilon 03 \rightarrow \epsilon 04} &= V_{\epsilon 03} \; x \; (1+r) \end{split}$$

Pour passer du coût nominal 2002 à sa valeur capitalisée en 2004, il suffit de multiplier le coût nominal par $(1 + r)^2$, tandis que pour passer du coût nominal 2003 à sa valeur capitalisée en 2004, le coefficient multiplicateur n'est plus que (1 + r). La puissance associée au terme (1 + r) correspond en fait au nombre d'années séparant la valeur nominale de sa valeur capitalisée, ici un ou deux ans.

28, rue d'Assas – 75006 Paris – France Email: reesfrance@wanadoo.fr Site Internet: http://www.rees-france.com

PARTIE III. DESCRIPTION DE L'ECHANTILLON

1. Representativite de l'echantillon

La participation à l'étude PREMISS s'est faite sur le mode du volontariat. Rien ne permet a priori de déterminer à quel point les patients recrutés dans l'étude sont représentatifs de la population des patients présentant un sepsis sévère et plusieurs défaillances d'organe soignés dans les hôpitaux publics et PSPH en France. Il est donc intéressant de comparer les centres participant à l'étude aux centres de réanimation existant en France.

1.1. Centres de réanimation en France

Tableau 6 : Principales caractéristiques des services de réanimation en France en 2002

Principales caractéristiques des services de réanimation	CHR	СН	PSPH	Privé	Total
Nombre d'établissements ayant déclaré au moins une unité de réanimation	78	235	37	104	454
Nombre d'unités correspondantes	163	251	38	113	565
Nombre de lits	2 252	2 206	313	753	5 524
Nombre d'admissions	87 779	98 491	15 731	54 255	256 256
Part des patients ventilés plus de 48 heures	28 %	30 %	20 %	13 %	
(nombre de répondants)	(54)	(179)	(27)	(33)	
Score Oméga par admission	121	100	79	51	
(nombre de répondants)	(54)	(179)	(27)	(43)	

Source: SAE 2002 DREES

Le secteur public (CH et CHR) englobe la grande majorité des services de réanimation français en 2002 (73,3 %) : 313 établissements publics déclarent 414 services de réanimation. Les 151 autres services se répartissent entre les établissements privés Participant au Service Public Hospitalier (PSPH) et les autres établissements privés.

Les services les plus grands (en terme de nombre de lits) sont dans les centres hospitaliers régionaux. En effet, en moyenne dans ces établissements, les réanimations comptent 13,8 lits. Cette moyenne n'est plus que de 8,8 lits dans les centres hospitaliers, 8,2 lits dans les établissements PSPH et de 6,7 lits dans les établissements privés.

Enfin, la gravité des patients admis dans les services de réanimation est plus importante dans les établissements publics que dans les établissements privés. Ainsi, respectivement 28 % et 30 % des patients admis en réanimation dans les CHR et les CH ont été ventilés plus de 48 heures, contre 13 % seulement dans les établissements privés. De même, le score Oméga par admission est plus élevé dans le secteur public (plus du double par rapport au privé non PSPH).

La répartition régionale des services de réanimation en 2002 est présentée en Figure 4. Seules les unités en établissements publics ou privés PSPH ont été représentées, afin de pouvoir comparer cette répartition à celle des centres de l'étude PREMISS.

28, rue d'Assas – 75006 Paris – France Tél. 33 (0)1 44 39 16 90 – Fax 33 (0)1 44 39 16 92 Email: reesfrance@wanadoo.fr Site Internet: http://www.rees-france.com

46

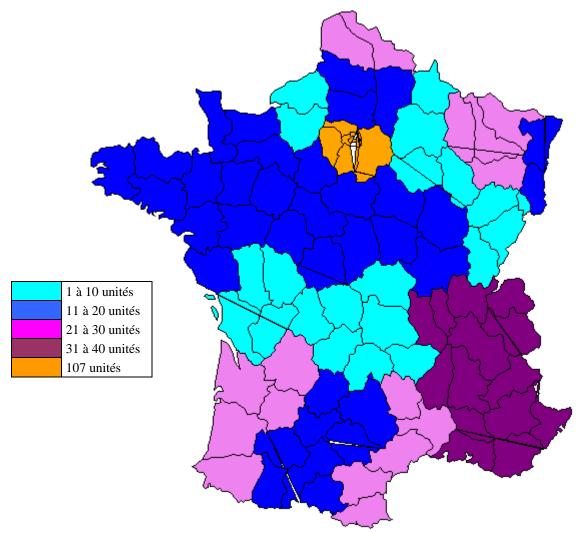


Figure 4 : Répartition régionale des unités de réanimation en France

Certaines régions sont peu dotées en unités de réanimation. C'est le cas du Limousin (5 unités), de la Franche-Comté (8), de la Champagne-Ardenne (8) et de la Haute Normandie (9). Les régions les plus dotées sont aussi les plus peuplées : PACA (37 unités), Rhône-Alpes (40) et Ile de France (107).

1.2. Centres participants

Au final, 85 unités de réanimation ont participé à l'étude PREMISS, c'est-à-dire qu'elles ont inclus au moins un patient dans l'une des deux phases. Le recrutement de ces unités s'est effectué sur l'ensemble du territoire métropolitain comme le démontre la répartition géographique qui suit.

1.2.1. Répartition géographique

Les unités de réanimation ayant participé à l'étude se répartissent dans 19 régions. Seules les régions Champagne-Ardenne et Limousin sont ainsi exclues de l'étude.

La région la plus fournie en unités participantes est l'Île de France, avec 26 centres investigateurs, suivie de la région Rhône-Alpes. De plus, 8 régions sur 21 comptent 2 centres investigateurs.

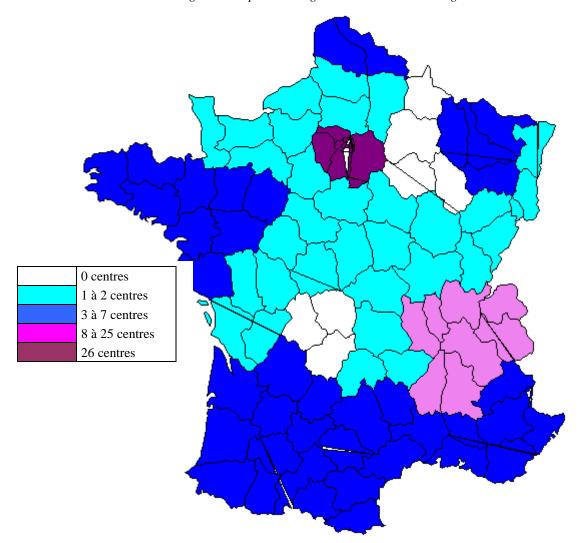


Figure 5 : Répartition régionale des centres investigateurs PREMISS

La répartition nationale des unités de réanimation est bien respectée par les centres recrutés pour l'étude PREMISS. En effet, la région la plus dotée en centres investigateurs est l'Île de France, suivie de la région Rhône-Alpes, de la région PACA, du Nord-Pas-de-Calais et de l'Alsace. A l'inverse, certaines des régions les moins dotées au niveau national ne sont pas représentées dans l'étude : c'est le cas du Limousin et de la Champagne-Ardenne.

1.2.2. Type d'établissement

Les 85 unités de réanimation retenues dans l'étude PREMISS appartiennent à 64 établissements hospitaliers différents. En effet, au sein d'un même établissement, une unité de réanimation médicale et une unité de réanimation chirurgicale peuvent avoir participé à l'étude.

Le tableau suivant montre le type d'établissements enrôlés dans l'étude.

Type d'établissement	Effectif	Pourcentage
Centre Participant au Service Public Hospitalier (PSPH)	2	3,1 %
Centre Hospitalier Régional (CHR)	4	6,25 %
Centre Hospitalier (CH)	4	6,25 %
Centre Hospitalier Général (CHG)	5	7,8 %
Centre Hospitalier Universitaire (CHU)	49	76,6 %
Total	64	100.0 %

Tableau 7 : Type d'établissement ayant participé à l'étude

Ce sont en grande majorité des CHU qui ont participé à l'étude. Au niveau national (Tableau 6), Les établissements PSPH représentent 8,4 % des unités de réanimation des établissements non lucratifs. Il y a donc sous-représentation des unités de réanimation PSPH dans l'étude PREMISS. De même, au niveau national, la part des unités de réanimation dans les CHR parmi les établissements à but non lucratif est de 36,1 %. Dans PREMISS, les CHR et CHU représentent 82,9 % des unités de réanimation. La part des unités de réanimation dans les grands établissements est donc largement surestimée.

1.2.3. Type d'unités de réanimation

Les unités de réanimation ayant participé à l'étude se répartissent selon trois grands types : les unités chirurgicales, les unités médicales et les unités médico-chirurgicales ou polyvalentes. Ces unités sont au nombre de 88, pour un nombre de centres investigateurs de 85. Cela est simplement dû au fait que certains centres regroupent plusieurs services de réanimation (avec un même identifiant et un même mot de passe pour la connexion à la base de données).

Type de service	Effectif	Pourcentage
Chirurgical	27	30,7 %
Médical	33	37,5 %
Polyvalente	27	30,7 %
Manquant	1	1,1 %
Total	88	100,0 %

Tableau 8 : Type d'unité de réanimation ayant participé à l'étude

La répartition entre les trois principaux types de réanimation est équitable. Les réanimations médicales sont légèrement plus nombreuses. Elles accueillent également plus de patients en moyenne (évalué par le nombre de sorties dans l'année). Les patients les plus graves semblent par ailleurs plus nombreux dans les services de réanimation polyvalente : dans ces services, l'IGS moyen est élevé, de même que la durée moyenne de séjour et que la proportion de patients ventilés pendant plus de 48 heures (Tableau 9).

Principales caractéristiques	Moyenne générale	Minimum	Maximum		Moyenne Réa Med	Moyenne Réa Poly
Nombre de sorties	632,4	100	2910	694,4	744,3	485,4
IGS moyen	39,1	22	58	32,9	40,6	42,0
Durée moyenne de séjour	8,6	3,9	18,1	7,7	8,1	9,8
Part des patients ventilés pendant plus de 48 heures	43,6 %	7,5 %	75,8 %	44,3 %	37,8 %	47,8 %
Part des séjours avec traitement par une technique d'épuration extrarénale	11,7 %	1 %	92 %	8,1 %	16,7 %	9,2 %

Tableau 9 : Principales caractéristiques des unités de réanimation PREMISS

2. CARACTERISTIQUES INITIALES DES PATIENTS

2.1. Bilan des inclusions

Certains centres ont inclus des patients sans les renseigner, ils ont été supprimés de l'analyse. On supprime également tout patient comportant plus de 100 valeurs manquantes sur les volets les plus importants de l'analyse (caractéristiques du patient à l'entrée en réanimation, à l'inclusion dans l'étude, consommation de ressources mesurée par l'Omega et la CCAM, sortie). La description suivante portera donc sur les patients conservés dans l'analyse.

85 centres investigateurs ont inclus au moins un patient au cours de cette étude, qui s'est déroulée entre septembre 2002 et février 2005. 4 centres n'ont inclus qu'un seul patient. A l'opposé, le centre le plus actif en a inclus 45. En moyenne, le nombre d'inclusions par centre atteint 12,9, avec une médiane à 9 patients. Au total, 1096 patients ont été retenus dans l'étude PREMISS.

22 centres n'ont participé qu'à une seule des deux phases de l'étude : 15 n'ont inclus qu'en phase « Avant » et 7 n'ont inclus qu'en phase « Après ». Entre le 9 septembre 2002 et le 20 janvier 2003, 78 centres ont participé à la phase « Avant », incluant au total 509 patients (avec une moyenne de 6,5 patients par centres). La phase « Après » s'est avérée beaucoup plus longue pour garantir un nombre équivalent d'inclusions dans les deux phases. Du 9 janvier 2003 au 15 février 2004, les 70 centres participant ont inclus 587 patients, soit 8,4 en moyenne.

Phase « Avant »

63 centres
982 patients

7 centres
56 patients

Figure 6: Répartition des inclusions par phase et par centre

2.2. Caractéristiques à l'inclusion

Les patients recrutés dans l'étude PREMISS sont âgés en moyenne de 60,8 ans. Le patient le plus jeune avait 15,6 ans le jour de son inclusion, tandis que le plus âgé en avait 94,8. Les hommes représentent 62,0 % de l'effectif total.

Le mode d'admission en réanimation le plus courant est le transfert interne (40,4 %), suivi des urgences (28,4 %) et du SAMU secondaire (22,6 %). Cette admission est intervenue en moyenne 3,6 jours après l'entrée à l'hôpital. Les séjours ont été majoritairement médicaux (71,7 % des patients). Pour les trois quarts des patients (75,3 %), le sepsis sévère est survenu le jour de l'admission en réanimation ou avant cette admission. Pour l'autre quart, le délai moyen entre l'admission et le début du sepsis sévère est de 6,9 jours (délai médian de deux jours, délai maximal de 161 jours).

Le score IGS II à l'admission en réanimation varie de 7 à 131 et vaut en moyenne 56,6. Son évolution est à la hausse entre l'admission en réanimation et l'entrée dans l'étude. En effet, l'IGS II à l'inclusion vaut 58,2 en moyenne. Par ailleurs, le score LODS à l'inclusion est compris entre 1 et 22, avec une moyenne de 8,8.

Les poumons sont le lieu des infections les plus courantes (46,8 % des patients). En moyenne, chaque patient a connu 3,6 défaillances d'organes (selon les définitions du LODS).

Le tableau suivant présente les caractéristiques initiales communes aux études PREMISS et PROWESS. Rappelons d'emblée une différence fondamentale entre les deux études : PREMISS n'a inclus que des patients avec au moins deux défaillances d'organe, alors que PROWESS recrutait les patients en sepsis sévère ou choc septique indépendamment du nombre de défaillances présentées. Nous ne disposons pas de données sur les patients PROWESS avec plusieurs défaillances d'organe.

Les définitions de certaines variables diffèrent entre PROWESS et PREMISS et rendent les comparaisons difficiles. D'une part, l'indice de sévérité employé dans PREMISS est l'IGS II alors que PROWESS utilise l'APACHE II. D'autre part, les défaillances sont mesurées dans PREMISS par le LODS* alors que PROWESS fait usage de critères particuliers à l'étude et ne mesure que les défaillances cardiovasculaire, rénale, respiratoire, hématologique et acidose métabolique inexpliquée. En conséquence, un patient de PROWESS peut avoir au plus 5 défaillances alors qu'un patient PREMISS peut en avoir au plus 6. Parmi celles-ci, seules 4 sont communes.

Aucune différence majeure n'est à noter sur l'âge des patients recrutés, ainsi que sur les sites d'infection. En revanche, il existe une différence de 5 points de pourcentage sur la proportion d'hommes dans les deux études (ce qui est peu dommageable dans le sepsis sévère). De même, les proportions de patients diabétiques ou ayant fait un choc septique et la répartition des patients selon le nombre de défaillances d'organes sont loin d'être similaires dans les deux études. Le score IGS II moyen à l'admission en réanimation donne un taux de mortalité prédite de 61,1 %. Un calcul similaire avec le score APACHE II donne une mortalité prédite de 52,6 %. Les patients recrutés dans l'étude PREMISS semblent donc plus graves que ceux recrutés pour l'essai clinique PROWESS, ce qui n'est pas surprenant au vu des différences dans les critères d'inclusion.

Tableau 10 : Comparaison des caractéristiques initiales des études PREMISS et PROWESS

Caractéristiques initiales	Etude PREMISS	Etude PROWESS
Age moyen	60,8	60,5
% d'hommes	62,0 %	57,0 %
IGS II réanimation / APACHE II	IGS II : 56,6	APACHE II : 24,8
Choc septique	93,7 %	71,0 %
Diabète	6,4 %	21,5 %
Infection pulmonaire	46,8 %	53,6 %
Infection intra-abdominale	24,9 %	20,0 %
Infection du tractus urinaire	9,3 %	10,1 %
Nombre de défaillances d'organes		
0	0,1 %	0,1 %
1	1,5 %	24,8 %
2	10,6 %	32,1 %
3	33,7 %	25,6 %
4	37,5 %	13,9 %
5	14,5 %	3,6 %
6	2,2 %	X

PARTIE IV. ETUDE DES BIAIS DE RECRUTEMENT

1. MESURE DES BIAIS DE RECRUTEMENT

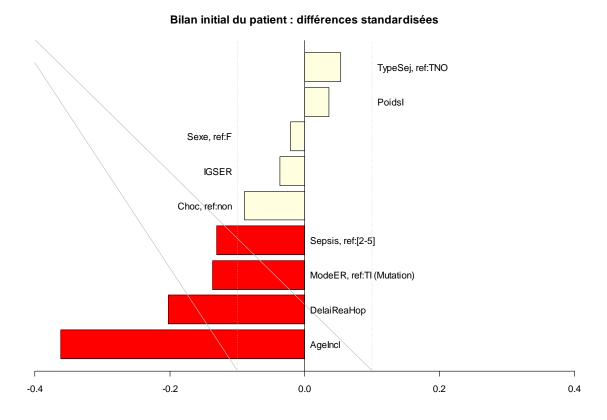
PREMISS est une étude observationnelle : la décision d'employer Xigris® pour soigner un patient n'est pas le fait du hasard. De ce fait, la comparabilité des patients entre les deux phases de l'étude n'est pas assurée *a priori*. (Voir Partie II.2.4) Il est donc nécessaire de mesurer le degré d'écart entre les deux échantillons de patients.

La partie qui suit a pour objectif de présenter les biais de recrutement potentiels. Pour chaque caractéristique initiale du patient (bilan initial, bilan médical et défaillances d'organes), la différence standardisée (définie en Partie II.2.4) est calculée. C'est une mesure de l'équilibre de la variable entre les deux phases de recrutement. Les différences standardisées seront présentées graphiquement, celles supérieures à 10 % seront présentées en rouge : on considèrera qu'à partir de ce seuil, il existe un déséquilibre important entre les deux phases sur la variable concernée.

1.1. Bilan initial, à l'entrée en réanimation

Neuf variables décrivent l'état du patient à son entrée en réanimation : l'âge, le sexe, le délai écoulé entre l'entrée à l'hôpital et l'entrée en réanimation, le type de séjour, le mode d'entrée, le délai écoulé entre l'entrée en réanimation et le début du sepsis, la présence d'un choc septique et l'IGS II.

Figure 7 : Différences standardisées calculées sur les caractéristiques du patient à son admission en réanimation



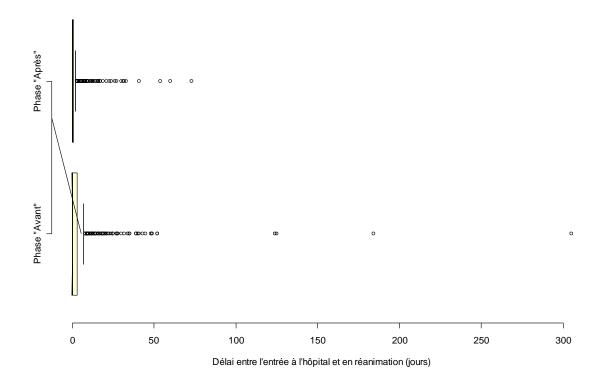
28, rue d'Assas – 75006 Paris – France Email : reesfrance@wanadoo.fr Tél. 33 (0)1 44 39 16 90 – Fax 33 (0)1 44 39 16 92

Pour quatre des neuf variables étudiées, des différences standardisées supérieures à 10 % indiquent un biais de recrutement potentiel. Dans l'ordre d'importance décroissante du biais se trouvent l'âge à l'inclusion, le délai entre l'entrée à l'hôpital et l'admission en réanimation, le mode d'entrée en réanimation et le délai entre l'admission en réanimation et le début du sepsis.

La différence d'âge est sensible d'une phase à l'autre. Les patients recrutés en phase « Après » sont ainsi plus jeunes que ceux recrutés en phase « Avant » (âges moyens respectifs de 58,1 et 63,9 ans, $p = 2.10^{-8}$, test non paramétrique de Mann-Whitney).

Figure 8 : Délai entre l'entrée à l'hôpital et l'admission en réanimation et phase de recrutement

Délai d'entrée en réa en fonction de la phase de recrutement



L'examen de la figure 8 montre que le nombre de jours séparant l'entrée à l'hôpital et l'admission en réanimation est très variable. Si une majeure partie des patients entre directement en réanimation (54,4 % des patients en phase « Avant » et 60,8 % en phase « Après », p = 0.037, test exact de Fisher), certains y parviennent suite à un séjour hospitalier de durée importante (jusqu'à 305 jours). Le délai moyen avant admission en réanimation est de 5,1 jours en phase « Avant » et de 2,2 jours en phase « Après » (p = 0,004, test non paramétrique de Mann-Whitney).

Le transfert interne (ou mutation) représente le mode d'entrée en réanimation le plus discriminant entre les deux phases d'après la Figure 7. Ceci est confirmé par l'analyse de la distribution des patients de chaque phase selon son mode d'entrée (Tableau 11).

28, rue d'Assas – 75006 Paris – France Email: reesfrance@wanadoo.fr

Tableau 11 : Mode d'entrée en réanimation selon la phase de recrutement.

Mode d'entrée	Urgences	SAMU primaire	SAMU secondaire	Mutation
Phase « Avant »	27,1 %	9,0 %	19,8 %	44,0 %
Phase « Après »	29,5 %	8,2 %	25,0 %	37,3 %
Total	28,4 %	8,6 %	22,6 %	40,4 %

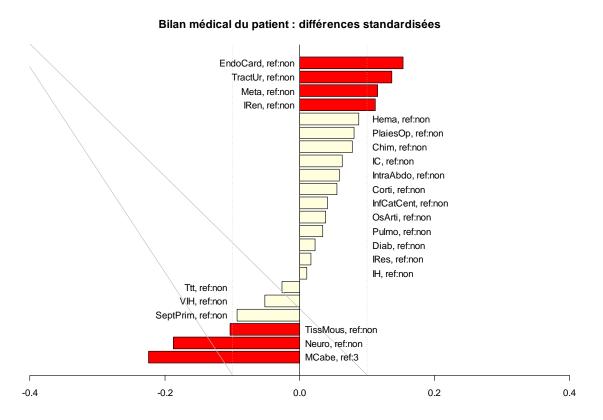
Il semble ainsi que le transfert interne (les mutations) soit moins fréquent parmi les patients de la phase « Après », au profit du transfert externe (le SAMU secondaire). Le test du Chi² confirme que les modes d'entrée sont différents d'une phase à l'autre (p = 0,070).

Enfin, malgré une différence standardisée supérieure à 10 %, l'hypothèse d'indépendance entre le délai d'apparition du sepsis après l'admission en réanimation et la phase de recrutement ne peut être rejetée (p = 0,125, test du Chi²). La présence d'un biais de recrutement sur cette variable ne peut donc être retenue sur la base de ce critère statistique.

1.2. Bilan médical

22 variables composent le bilan médical des patients recrutés. Sont inclues les insuffisances rénale, hépatique, cardiaque et respiratoire, le diabète insulino-dépendant, la présence d'un traitement immunodépresseur, d'une chimiothérapie, d'un cancer métastatique, d'une maladie hématologique maligne, du VIH et d'une corticothérapie de durée supérieure à trois semaines, le score de McCabe et les sites d'infection, au nombre de 10.

Figure 9 : Différences standardisées calculées sur les caractéristiques médicales du patient



La répartition de quatre sites d'infection (endo-cardiovasculaire, tractus urinaire, tissus mous et neurologique), du score de McCabe, des cancers métastatiques et des insuffisances rénales ne semble pas équitable entre les deux phases. Ainsi, les patients de la phase « Après » souffrent moins fréquemment d'infections endo-cardiovasculaires ou du tractus urinaire, de cancers métastatiques et d'insuffisance rénale. En revanche, ils présentent plus souvent des infections des tissus mous ou neurologiques et des maladies mortelles à court terme.

Les tests exacts de Fisher confirment l'hypothèse d'un biais de recrutement pour quatre des sept variables précitées. Au seuil de 5 %, les différences ne sont pas significatives pour le cancer métastatique, l'insuffisance rénale chronique et l'infection des tissus mous.

Tableau 12 : Caractéristiques médicales avec une différence standardisée supérieure à 10 %

Caractéristique	Phase « Avant »	Phase « Après »	Total	p-value*
Site endo-cardiovasculaire	3,6 %	1,2 %	2,3 %	0,0130
Site tractus urinaire	12,0 %	7,9 %	9,8 %	0,0283
Cancer métastatique	6,3 %	3,8 %	5,0 %	0,0682
Insuffisance rénale chron.	7,7 %	5,0 %	6,3 %	0,0783
Site Tissus Mous	5,1 %	7,6 %	6,4 %	0,1013
Site Neurologique	2,7 %	6,7 %	4,9 %	0,0036
McCabe = 3	9,0 %	3,6 %	6,1 %	0,0004

^{*} Test exact de Fisher (bilatéral)

1.3. Défaillances d'organes à l'entrée dans l'étude

Les 15 variables biologiques qui interviennent dans tout ou partie du calcul du LODS, de l'IGS II sont les suivantes : la température, la fréquence cardiaque, la pression artérielle systolique, la pression partielle en oxygène, la bilirubine, la prothrombine, le score de Glasgow, les globules blancs, les plaquettes, la kaliémie, la natrémie, la bicarbonatémie, l'urée, la créatinine et la diurèse.

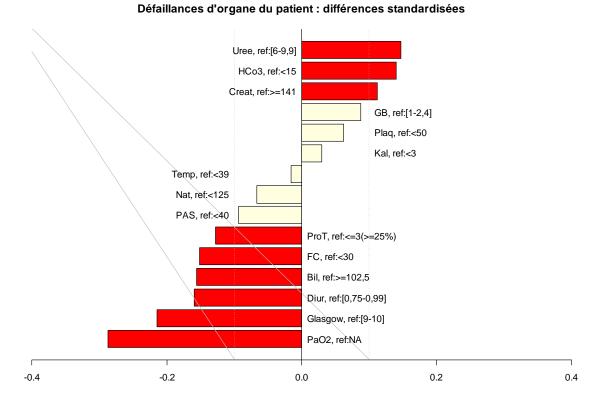


Figure 10 : Différences standardisées calculées sur les caractéristiques biologiques du patient

Les figures 11 à 13 présentent la répartition par phases des modalités des différentes variables dont les différences standardisées sont supérieures à 10 %.

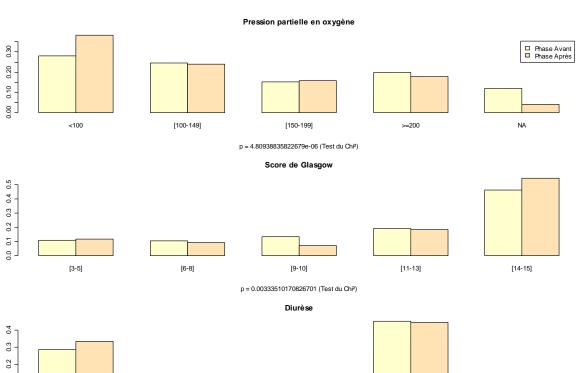
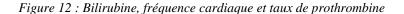


Figure 11 : PaO₂, score de Glasgow et diurèse en fonction de la phase de recrutement



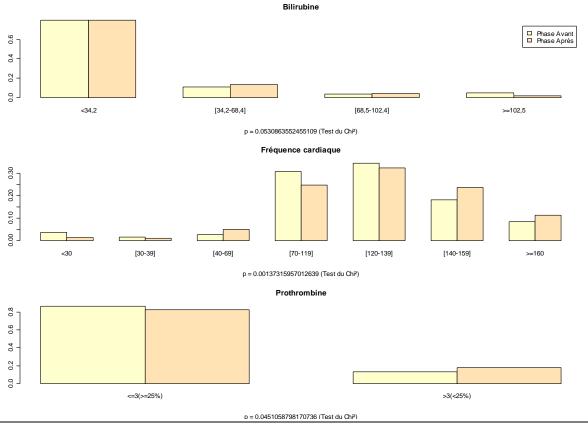
[0,75-0,99]

p = 0.0252224250704909 (Test du Chi²)

[1-9,9]

>=10

[0,5-0,74]



28, rue d'Assas – 75006 Paris – France Email : reesfrance@wanadoo.fr

0.1

<0,5

Tél. 33 (0)1 44 39 16 90 – Fax 33 (0)1 44 39 16 92 Site Internet: http://www.rees-france.com

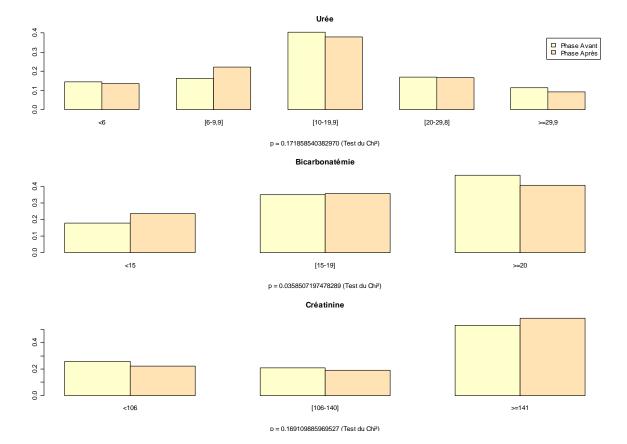


Figure 13 : Urée, bicarbonatémie et créatinine

Les patients non ventilés à l'entrée dans l'étude sont plus nombreux en phase « Avant ». A l'inverse, les pressions les plus élevées s'observent plus fréquemment en phase « Après ». Ceci nous permet donc de croire que les patients de la phase « Après » seraient plus sévères sur le plan respiratoire.

La différence entre les phases sur le plan neurologique joue essentiellement au niveau des scores normaux de Glasgow (14-15). En proportion, les patients de la phase « Avant » sont ainsi moins nombreux à posséder un score de Glasgow normal.

Des différences significatives s'observent également au niveau de la diurèse : le seuil de 0,75 L/24h est important. Les patients de la phase « Après » possèdent une diurèse plus souvent inférieure à ce seuil, à l'inverse des patients de la phase « Avant ».

La différence entre les phases de recrutement n'est pas significative pour la bilirubine (cf. Figure 12).

Les fréquences cardiaques les plus élevées (≥ 140 batt/mn)) sont plus fréquentes chez les patients recrutés en phase « Après ». Les fréquences plus courantes en phase « Avant » sont soit les plus faibles (< 30 batt/mn), soit les fréquences normales (70-119 batt/mn).

Le taux de prothrombine est un indicateur du risque hémorragique. Il est plus souvent supérieur à 25 % pour les patients de la phase « Après », ce qui dénote un risque accru d'hémorragies pour ceux-ci.

La bicarbonatémie est plus fréquemment inférieure à 15 mEq/L en phase « Avant ». Pour l'urée et la créatinine, les différences ne sont pas significatives.

1.4. Les scores de gravité

1.4.1. L'IGS II à l'entrée dans l'étude

15 paramètres interviennent dans le calcul du score IGS II. A chaque paramètre est associé un score de gravité, leur somme donnant la valeur de l'indice de gravité.

Dans son ensemble, la gravité mesurée par l'IGS II est comparable dans les deux phases : même s'il y a une légère tendance à un IGS II plus élevé en phase « Avant » (59,0 contre 57,4), un test de Mann-Whitney conduit à une p-value non significative (p = 0,322). Toutefois, les différentes composantes ne le sont pas pour autant, comme le montre la Figure 14.

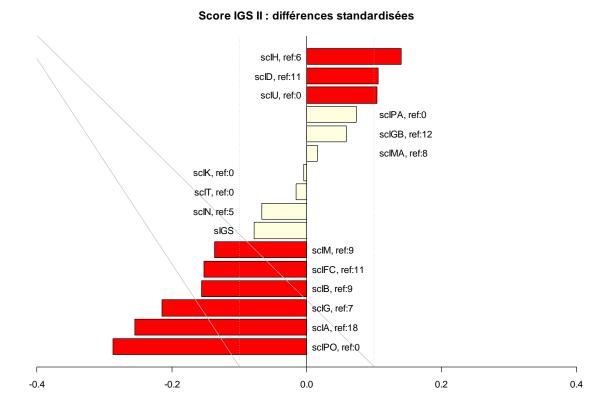


Figure 14 : Différences standardisées calculées sur les composantes de l'IGS II

La situation se résume ainsi:

- Les patients de la phase « Avant » sont plus âgés, plus sévères sur la bilirubine, l'urée, les comorbidités, la fréquence cardiaque et le score de Glasgow ;
- Les patients de la phase « Après » sont plus sévères sur la PaO₂, la bicarbonatémie et la diurèse.

Il existe donc un phénomène de compensation aboutissant à une gravité équivalente dans les deux phases. Toutefois, le type de gravité est différent selon la phase de recrutement.

La transposition des paramètres en scores de gravité quantitatifs permet une seconde validation des biais de recrutement, même si certains résultats diffèrent avec cette technique.

Tableau 13 : Version quantitative des composantes de l'IGS II

Caractéristique	Phase « Avant »	Phase « Après »	p-value*				
Caractéristiques pour lesquelles les patients de la phase « Avant » sont plus graves							
Score Âge	11,3 (5,2)	9,6 (5,5)	$4,10^{-6}$				
Score Bilirubine	0,6 (2,1)	0,4 (1,5)	0,0371				
Score Urée	4,6 (3,3)	4,2 (3,4)	0,1800				
Score Comorbidités	1,2 (3,5)	0,9 (3,3)	0,0365				
IGS II	59,0 (17,6)	57,7 (17,0)	0,3217				
Score Natrémie	0,4 (1,1)	0,3 (1,0)	0,4887				
Score de Glasgow	6,1 (8,1)	5,6 (8,4)	0,0033				
Score Pression Artérielle	7,5 (4,3)	7,2 (4,3)	NA^\dagger				
Caractéristiques pour lesquelles les	s patients de la phase «	« Après » sont plus grav	/es				
Score Kaliémie	1,0 (1,4)	1,0 (1,4)	0,9976				
Score Température	1,5 (1,5)	1,5 (1,5)	0,8402				
Score Mode d'admission	6,2 (1,6)	6,2 (1,6)	0,9513				
Score Fréquence cardiaque	3,3 (2,8)	3,4 (2,5)	0,0018				
Score Leucocytes	1,3 (2,4)	1,3 (2,6)	0,5819				
Score Diurèse	4,2 (4,6)	4,6 (4,8)	0,1664				
Score Bicarbonatémie	2,1 (2,3)	2,5 (2,3)	0,0359				
Score PaO ₂	7,9 (3,4)	8,8 (2,6)	$1,10^{-6}$				

^{*:} Test de Mann-Whitney si le nombre de valeurs prises par la variable est supérieur ou égal à 10, test du Chi² sinon (le nombre limité de modalités des variables rend discutable les méthodes spécifiques aux variables quantitatives). †: Les conditions de validité du Chi² ne sont pas réunies (faibles effectifs dans l'une des modalités)

1.4.2. Le score LODS

6 types de défaillances sont définis à partir de 11 variables biologiques. La somme des scores associés aux défaillances cardiovasculaire, hématologique, hépatique, neurologique, rénale et respiratoire donne le score LODS final.

Alors que l'IGS II tendait à être plus important en phase « Avant », le LODS est plus important en phase « Après » (8,6 en moyenne en phase « Avant », contre 8,9 en phase « Après », p = 0,0527, test non paramétrique de Mann-Whitney). A l'analyse des différences standardisées, les patients de la phase « Après » sont plus graves sur le plan respiratoire, hématologique, hépatique et rénal et ont tendance à avoir plus de défaillances. Quant aux patients de la phase « Avant », ils sont plus graves sur le plan cardiovasculaire et neurologique. Toutefois, seules les différences sur les plans respiratoire et neurologique sont statistiquement significatives.

La transposition des composants en caractères quantitatifs donne des résultats similaires, présentés dans le Tableau 14.

0.4

Score LODS : différences standardisées scLFC, ref:1 scNeuro, ref:0 scLG, ref:0 scLU, ref:1 NbDef sLODS scHepato, ref:1 scLB, ref:0 scLPI, ref:0 scLPA, ref:5 scRenal, ref:0 scLGB, ref:0 scCardio, ref:5 scLC, ref:0 scLD, ref:0 scHemato, ref:0 scLPT, ref:0 scResp, ref:0 scLPO, ref:0

Figure 15 : Différences standardisées calculées sur les composantes du LODS

Tableau 14 : Version quantitative des composantes du LODS

0.0

-0.2

Caractéristique	Phase « Avant »	Phase « Après »	p-value*				
Caractéristiques pour lesquelles les patients de la phase « Avant » sont plus graves							
Score Urée	2,8 (1,8)	2,7 (1,7)	0,1182				
Score Pression artérielle	1,6 (1,4)	1,5 (1,3)	0,4456				
Score de Glasgow	1,2 (1,6)	1,1 (1,7)	0,0207				
Score Neurologique (Glasgow)	1,2 (1,6)	1,1 (1,7)	0,0207				
Score Cardiovasculaire (FC, PAS)	1,7 (1,3)	1,6 (1,2)	0,2603				
Score Fréquence cardiaque	0,5 (1,0)	0,4 (0,7)	0,0009				
Score Bilirubine	0,2 (0,4)	0,2 (0,4)	0,9393				
Caractéristiques pour lesquelles les patients de la phase « Après » sont plus graves							
Score Rénal (Urée, Créat., Diur.)	3,3 (1,8)	3,4 (1,7)	0,3405				
Score Plaquettes	0,1 (0,3)	0,1 (0,3)	0,3603				
Score Hépatique (Bil., Prothr.)	0,3 (0,5)	0,3 (0,5)	0,2052				
LODS	8,6 (3,6)	8,9 (3,3)	0,0527				
Score Leucocytes	0,2 (0,6)	0,3 (0,7)	0,1935				
Score Créatinine	1,6 (1,5)	1,8 (1,5)	0,0742				
Score Hématologique (Leuc., Plaq.)	0,3 (0,6)	0,3 (0,7)	0,1190				
Score Diurèse	1,8 (2,2)	2,1 (2,3)	0,1354				
Score Prothrombine	0,1 (0,3)	0,2 (0,4)	0,0451				
Nombre de défaillances	3,6 (1,0)	3,8 (1,0)	0,3306				
Score PaO ₂	1,9 (1,2)	2,2 (1,0)	$3,10^{-6}$				
Score Respiratoire (PaO ₂)	1,9 (1,2)	2,2 (1,0)	$3,10^{-6}$				

^{*:} Test de Mann-Whitney si le nombre de valeurs prises par la variable est supérieur ou égal à 10, test du Chi² sinon.

-0.4

Site Internet: http://www.rees-france.com

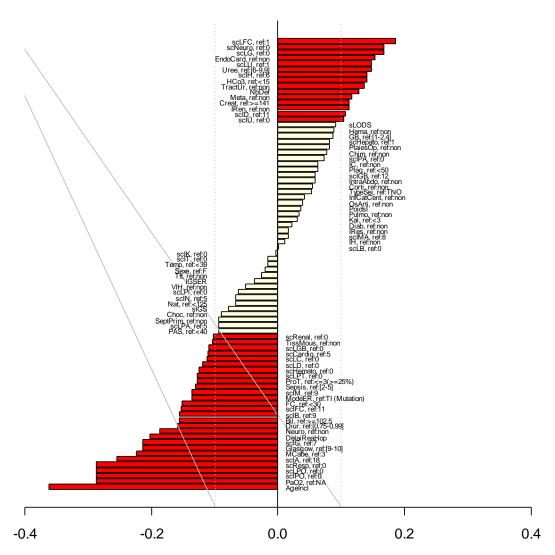
0.2

1.5. Récapitulatif

La Figure 16 présente l'ensemble des différences standardisées calculées dans les parties précédentes. Elle permet d'avoir une vue d'ensemble des biais de recrutement.

Figure 16 : Différences standardisées calculées avant le redressement des biais

Différences standardisées avant redressement des biais



Même s'ils possèdent des indices de sévérité similaires, les patients recrutés dans les deux phases n'ont pas le même type de gravité. Ainsi, les défaillances respiratoires touchent plus fréquemment les patients de la phase « Après » (à travers la pression partielle en oxygène), tandis que les patients de la phase « Avant » sont plus graves sur le plan neurologique (score de Glasgow). Par ailleurs, les patients recrutés pour être soignés par Xigris® sont plus jeunes et sont moins susceptibles de mourir dans l'année. Le transfert interne est le mode d'entrée favorisé pour les patients de la phase « Avant », qui sont admis plus tard dans le service en réanimation après leur arrivée à l'hôpital. Les infections endo-cardiovasculaires et du tractus urinaire les concernent aussi plus souvent.

2. CORRECTION DES BIAIS DE RECRUTEMENT

Comme cela a déjà été présenté dans le protocole d'analyse, les biais de recrutement sont corrigés par appariement sur les scores de propension (PS). Ces scores sont obtenus grâce à une modélisation par régression logistique et nécessitent donc l'absence de valeurs manquantes. Afin que tous les patients disposent d'un score, une imputation multiple sera menée pour éliminer les valeurs manquantes. Une analyse de celles-ci peut s'avérer intéressante pour procéder à l'imputation.

2.1. Analyse des valeurs manquantes sur les caractéristiques initiales

46 variables ont été retenues pour représenter les caractéristiques initiales des patients, en plus de la phase de traitement. Elles se divisent en trois sous-groupes :

- Caractéristiques des patients (bilan initial) :
 - o Age à l'inclusion
 - o Sexe
 - o Poids à l'inclusion
 - O Délai entre l'arrivée à l'hôpital et l'admission en réanimation
 - Type de séjour
 - Mode d'entrée en réanimation
 - O Délai entre l'admission en réanimation et le début du sepsis
 - o Présence d'un choc septique
 - Score IGS II à l'admission en réanimation

* Bilan médical:

- o Insuffisance rénale chronique
- Insuffisance hépatique chronique
- Insuffisance cardiaque chronique
- o Insuffisance respiratoire chronique
- Diabète insulino-dépendant
- Traitement immunodépresseur
- Chimiothérapie
- Cancer métastatique
- Maladie hématologique maligne
- VIH positif
- o Corticothérapie de durée supérieure à trois semaines
- Indice de McCabe
- Site d'infection : endo-cardiovasculaire
- O Site d'infection : infection cathéter central
- o Site d'infection : intra-abdominal
- Site d'infection : neurologique
- O Site d'infection : os articulaire
- Site d'infection : plaies opératoires
- o Site d'infection : pulmonaire
- O Site d'infection : septicémie primaire
- O Site d'infection : tissus mous
- Site d'infection : tractus urinaire

Défaillances d'organes :

- Température
- o Fréquence cardiaque
- o Pression artérielle en oxygène
- Bilirubine
- o Taux de prothrombine
- Score de Glasgow
- Globules blancs
- o Plaquettes
- o Kaliémie
- o Natrémie
- HCO₃-
- o Urée
- Créatinine
- o Diurèse

L'étude des valeurs manquantes par variable donne le graphique suivant :

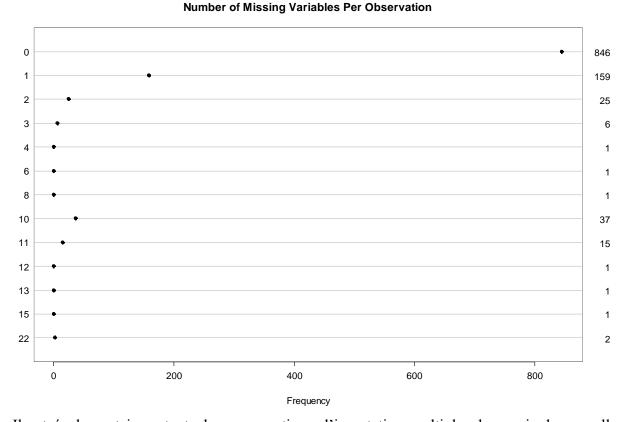
Figure 17: Proportion de valeurs manquantes par variable

Fraction of NAs in each Variable

Le score de McCabe est la variable la plus souvent manquante, dans 7,6 % des cas. Aucun site d'infection n'a été renseigné pour 53 patients, soit une proportion de valeurs manquantes de 4,8 % pour les dix sites du cahier. A l'autre extrémité, les variables sexe, type de séjour, mode d'entrée en réanimation, présence de choc septique, phase de traitement, âge à l'inclusion, délai entre entrée à l'hôpital et admission en réanimation et délai entre admission en réa et apparition du sepsis sévère ne comportent aucune valeur manquante.

La répartition des valeurs manquantes par patient est représentée sur la figure 15. Il s'avère que pour 846 patients, toutes les données sont complètes. Le second cas le plus fréquent est de n'observer qu'une valeur manquante par patient. Il faut tout de même signaler que pour 2 patients, presque la moitié des caractéristiques initiales n'a pas été renseignée. Par ailleurs, pour 36 patients, seuls les sites d'infections sont manquants.

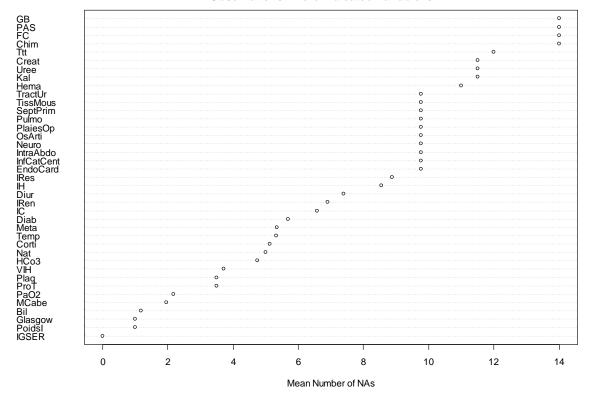
Figure 18 : Répartition du nombre de valeurs manquantes par patient



Il est également important, dans une optique d'imputation multiple, de savoir dans quelle mesure les variables manquantes sont liées entre elles. La figure suivante donne le nombre moyen de variables manquantes lorsque l'une des variables est elle-même manquante. Ainsi, si les globules blancs, la pression partielle en oxygène, la fréquence cardiaque ou la présence d'une chimiothérapie sont manquants, en moyenne, 14 variables seront manquantes. Ces quatre variables sont donc susceptibles de poser des problèmes lors de l'imputation multiple. Le lien entre les dix sites d'infection se trouve à nouveau sur ce graphique : si l'un des sites est manquant, l'ensemble des sites sera forcément manquant. A l'inverse, si l'IGS II est manquant, ce sera la seule variable non renseignée.

 $Figure\ 19: Nombre\ moyen\ de\ valeurs\ man quantes\ si\ la\ variable\ est\ man quante$

Mean Number of Other Variables Missing for Observations where Indicated Variable is NA



Le dernier graphique combine les informations données par la Figure 17 et la Figure 19.

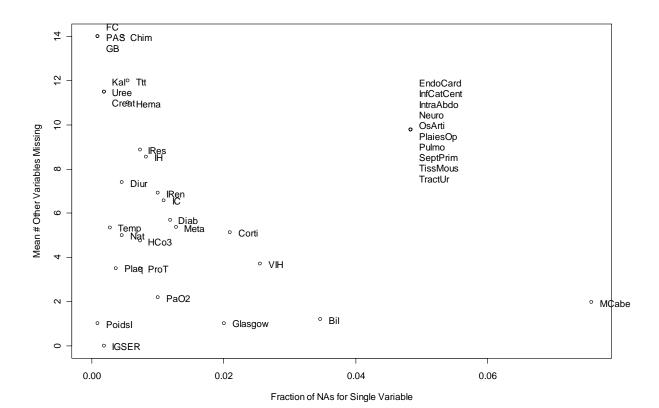


Figure 20 : Moyenne conditionnelle de valeurs manquantes et pourcentage de valeurs manquantes

Ce graphique met en relief trois grands types de non-réponse. D'une part, l'indice de McCabe est souvent manquant, mais n'entraîne pas pour autant de non-réponses sur d'autres variables. D'autre part, il existe tout un groupe de variables peu souvent manquantes, mais liées au fait que de nombreuses variables soient manquantes en même temps (FC, PAS, Chim, GB). Enfin, le bloc des sites d'infection est particulier dans la mesure où lorsque l'un est manquant, tous les autres le sont aussi.

En conclusion, si un score de propension était calculé à partir des données brutes, 250 patients seraient d'office exclus de l'analyse à cause d'au moins une donnée manquante parmi les 46 caractéristiques initiales. 23 % de l'échantillon serait ainsi privé de PS et ne pourrait entrer dans la procédure d'appariement. Il est donc indispensable d'imputer les valeurs manquantes pour calculer un PS pour chacun des 1096 patients.

2.2. Calcul du Score de Propension

2.2.1. Prise en compte des problèmes de multicolinéarité et de modalités rares

La qualité des estimations d'une régression logistique est très sensible aux problèmes de multicolinéarité entre variables explicatives. Pour éviter ces problèmes, les scores LODS et IGS II, résultants d'une combinaison de variables de défaillances d'organes, ne seront pas intégrés dans les modèles.

Certaines variables comprennent des modalités qui ont rarement été observées chez les patients. Lorsque cela était possible, les modalités observées sur moins de 30 patients (phases « Avant » et « Après » confondues) ont été regroupées :

- Pour le type de séjour, le traumatisme opéré (10 patients) est regroupé avec la chirurgie non programmée, le traumatisme non opéré (4 patients) avec le séjour médical ;
- Pour la fréquence cardiaque, les fréquences inférieures à 30 (27 patients) et comprises entre 30 et 40 battements par minute (14 patients) ont été fusionnées ;
- Pour la pression artérielle systolique, les pressions comprises entre 200 et 239 mm Hg (3 patients) ont été regroupées avec les pressions comprises entre 100 et 199 mm Hg ;
- Pour les globules blancs, les comptages supérieurs à 50 (21 patients) ont été regroupées avec ceux compris entre 20 et 50 milliards par litre ;
- Pour la diurèse, les valeurs de 10 L par jour ou plus (5 patients) ont été regroupées avec les valeurs comprises entre 1 et 10 litres.

Aucune stratégie de définition du modèle de régression pour le calcul du PS n'est communément recommandée. Tandis que certains prônent la non parcimonie, d'autres suggèrent de ne sélectionner que les variables et interactions les plus discriminantes. Trois modèles sont donc testés ici. Le premier, appelé modèle « Complet », inclut les 46 variables initiales (sans se soucier de leur significativité) et ne tient aucun compte d'éventuelles interactions. Le modèle « Parcimonieux » est obtenu par sélection « stepwise » des variables significatives au seuil de 10 %, auxquelles sont ajoutées les variables qui n'auraient pas été sélectionnées mais dont la différence standardisée est supérieure à 10 %. Enfin, le modèle « Avec interactions » est construit par sélection des variables par sélection « stepwise » et des termes d'interaction entre elles, puis par ajout des variables dont la différence standardisée dépasse 10 %.

Chacun des modèles est estimé sur les 10 échantillons issus de la procédure d'imputation multiple, le score de propension total étant donné par la moyenne des 10 PS issus de chaque modèle.

2.2.2. Le modèle « Complet »

Selon les imputations, l'AIC de ce modèle est compris entre 1443 et 1457 et le pourcentage de phases correctement prédites entre 74,2 % et 75,0 %.

Scores de propension

La répartition des PS dans les deux phases est donnée par la figure suivante :

Phase "Avant"

Phase "Avant"

Phase "Après"

On the state of the state

Figure 21 : Densité de probabilité des PS selon la phase – modèle « Complet »

Modèle "Complet"

Sans surprise, les patients de la phase « Après » ont tendance à avoir des PS supérieurs à ceux de la phase « Avant ». La superposition des PS entre les deux phases semble bonne. La répartition par quartile montre également, que même aux extrémités, le nombre de patients potentiellement appariable n'est pas négligeable (au moins 41).

Propensity Score

Tableau 15 : Répartition des patients par quintiles de PS en fonction de la phase – modèle « Complet »

Quintile	1 ^{er}	2 ^e	3 ^e	4 ^e	5 ^e
Phase « Avant »	177	121	96	74	41
Phase « Après »	42	98	124	145	178
Total	219	219	220	219	219

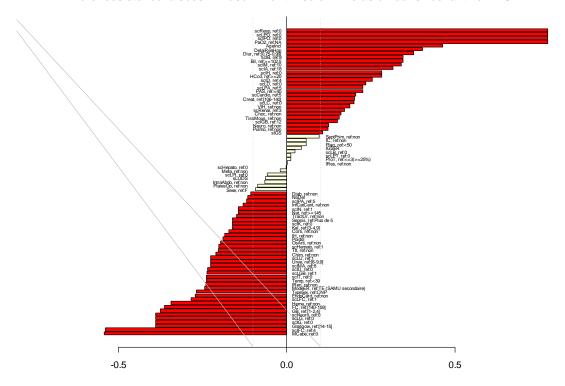
Comparabilité des patients appariés et non appariés

Le modèle « Complet » permet d'apparier 420 patients de la phase « Avant » à des patients de la phase « Après ». On obtient un échantillon de 840 patients, soit 76,6 % de l'échantillon initial.

Pour chaque phase de recrutement, le processus de sélection des patients appariés peut être analysé en calculant les différences standardisées entre patients sélectionnés et patients exclus.

Figure 22 : Différences standardisées des patients de la phase « Avant » en fonction de l'inclusion dans l'échantillon apparié – modèle « Complet »

Différences standardisées - Phase "Avant" - selon l'inclusion dans l'échantillon MC



71

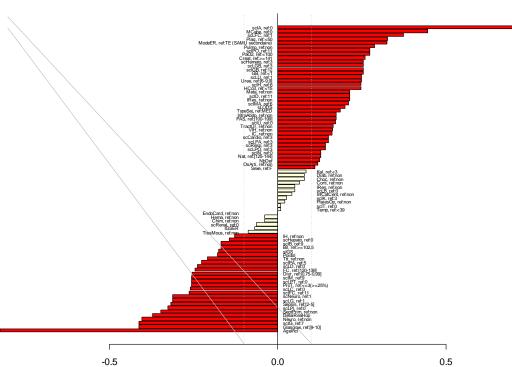


Figure 23 : Différences standardisées des patients de la phase « Après » en fonction de l'inclusion dans l'échantillon apparié – modèle « Complet »

Différences standardisées - Phase "Après" - selon l'inclusion dans l'échantillon MC

Les figures précédentes montrent clairement que la sélection des patients dans l'échantillon apparié ne s'est pas faite au hasard. Les différences standardisées négatives correspondent aux caractéristiques plus souvent observées sur les patients appariés.

Ainsi, les patients de phase « Avant » retenus dans l'échantillon apparié ont plus souvent un indice de McCabe de 0 (absence de comorbidités), un score de Glasgow de 14 ou 15 (réactivité maximale). Ils ont une proportion moindre de défaillances neurologiques (définies par le LODS), de maladies hématologiques, de sites d'infection endo-cardiovasculaires, etc. Si les patients appariés de la phase « Avant » ont tendance à être plus jeunes et moins graves (au sens de l'IGS II), l'appariement sélectionne toutefois des patients avec plus de défaillances d'organes (définies par le LODS) et notamment ventilés.

Les appariements en phase « Après » sont symétriques à ceux en phase « Avant » : les patients appariés sont plus âgés, ont plus fréquemment un score de Glasgow entre 9 et 10, ont un IGS II et un score de McCabe supérieur.

Réduction des biais de recrutement

Les patients sont appariés de manière à réduire les écarts de caractéristiques entre les deux groupes. Le calcul des différences standardisées sur l'échantillon apparié permet de juger de l'amplitude de la réduction de ces biais de recrutement :

Site Internet: http://www.rees-france.com

72

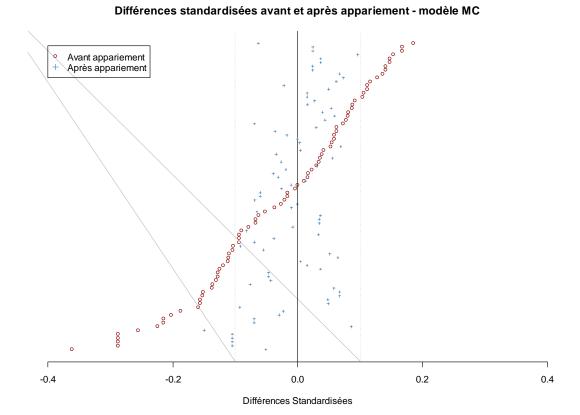


Figure 24 : Différences standardisées avant et après appariement sur le PS du modèle « Complet »

La moyenne de la valeur absolue des différences standardisées passe de 11,21 % sur l'échantillon total à 4,69 % sur l'échantillon apparié. Les différences standardisées sont presque toutes en dessous du seuil de 10 %. Seules 5 variables le dépassent :

- Le score IGS II lié à l'âge : les scores de 18 (au moins 80 ans) restent plus nombreux en phase « Avant » : 42 patients contre 25 (sur 420 patients chacun). Si les âges des patients des deux phases sont comparables (p=0.3312, test non paramétrique de Mann-Whitney) ainsi que la répartition globale des scores IGS II liés à l'âge (p=0.2552, test du Chi²), la proportion de patients de 80 ans ou plus reste significativement différente entre les deux phases (p=0.0409, test exact de Fisher) ;
- La proportion de patients non ventilés ($PaO_2 = NA$), et par ricochet les 2 scores LODS et le score IGS correspondants, est plus importante en phase « Avant » : 29 patients contre 19. Néanmoins, cette différence n'est pas statistiquement significative (p = 0.1394, test exact de Fisher).

2.2.3. Le modèle « Parcimonieux »

Variables retenues

La procédure « stepwise » permet de tester les variables à inclure dans le modèle une par une. La p-value maximale, permettant l'entrée dans le modèle, et la p-value minimale, permettant d'éliminer une variable déjà incluse du modèle, sont toutes deux de 10 %. Ce seuil, supérieur au seuil traditionnel de 5 %, a été retenu de manière à obtenir un modèle surparamétré.

Toute variable apparaissant dans au moins l'un des 10 modèles est retenue. Il s'agit des variables suivantes :

Site Internet: http://www.rees-france.com

73

- Parmi les caractéristiques initiales : l'âge, le score de McCabe, le délai entre l'entrée à l'hôpital et l'admission en réanimation, le délai entre l'admission en réanimation et le début du sepsis.
- Parmi les variables biologiques : le score de Glasgow, la pression partielle en oxygène, le taux de prothrombine, la fréquence cardiaque, la diurèse apparaissent dans les 10 modèles. La créatinine, l'urée, la bilirubine apparaissent dans certains des modèles.
- Parmi les sites d'infection : les sites endo-cardiovasculaire et neurologique sont toujours sélectionnés, le site pulmonaire ne l'est qu'occasionnellement.

Sont ajoutées à ce modèle les variables dont les différences standardisées dépassent 10 % : le mode d'entrée en réanimation, l'insuffisance rénale chronique, le cancer métastatique, la bicarbonatémie, les sites d'infection du tractus urinaire et des tissus mous.

Le modèle a un AIC compris entre 1405 et 1417 et classe correctement entre 72,8 % et 73,4 % des patients.

Scores de propension

Figure 25 : Densité de probabilité des PS selon la phase – modèle « Parcimonieux »

Modèle "Parcimonieux"

Le recouvrement paraît moins bon que celui obtenu avec le modèle « Complet » (cf. Figure 21). De plus, les effectifs ne sont équilibrés sur aucun des quartiles du PS, comme le montre le Tableau 16 :

Tableau 16 : Répartition des patients par quintiles de PS en fonction de la phase de recrutement – modèle « Parcimonieux »

Quintile	1 ^{er}	2 ^e	3 ^e	4 e	5 ^e
Phase « Avant »	172	128	87	75	47
Phase « Après »	47	91	133	144	172
Total	219	219	220	219	219

Réduction des biais de recrutement

En moyenne, la valeur absolue des différences standardisées passe de 11,21 % sur l'échantillon total à 5,38 % sur l'échantillon apparié (comparé à 4,69 % pour le modèle « Complet »).

5 variables ont une différence standardisée supérieure à 10 % en valeur absolue :

- La pression artérielle systolique et, par ricochet, le sous-score IGS II lié à cette variable. En effet, plus de pressions sont comprises entre 100 et 199 en phase « Après » qu'en phase « Avant », et par conséquent plus de sous-scores IGS II nuls pour cette variable (6,00 % et 9,89 % en phase « Avant » et « Après » respectivement). Il est intéressant de noter qu'avant appariement, la PAS était équilibrée entre les deux phases. Si la répartition globale des PAS n'est pas significativement différente entre les deux phases (p = 0.2508, test du Chi²), la répartition des PAS comprises entre 100 et 199 spécifiquement l'est (p = 0.0440, test exact de Fisher). La PAS entre également dans le calcul du LODS, mais avec un système de seuils différent : une PAS comprise entre 90 et 99 est également considérée comme non pathologique (score nul). Les patients en phase « Avant » ayant plus souvent une PAS dans cet intervalle que les patients en phase « Après », leur score LODS s'en trouve équilibré.
- Le sous-score IGS II lié à l'âge est plus fréquemment égal à 18 en phase « Avant ». On retrouve ici le problème rencontré avec le modèle « Complet ». Si la répartition globale des scores reste comparable (p = 0.4179, test du Chi²), la proportion de 80 ans ou plus diffère entre les deux phases (p = 0.0469, test exact de Fisher).
- Le score McCabe de 3 (maladie mortelle à court terme) est plus fréquemment rencontré en phase « Avant » : 7,35 % contre 4,55 % en phase « Après ». Cependant, la répartition des scores n'est pas significativement différente dans les deux phases, que l'on teste le McCabe global (p = 0.1938, test du Chi²) ou seulement la présence d'une maladie mortelle à court terme (p = 0.1026, test exact de Fisher).
- L'absence de défaillance rénale (établie par le LODS, à partir de l'urée, la créatinine et la diurèse) est plus fréquente en phase « Avant » : 12,21 % des patients, contre 8,99 % en phase « Après ». Cette différence n'est cependant pas statistiquement significative (p = 0,1514).

Site Internet: http://www.rees-france.com

75

Différences standardisées avant et après appariement - modèle MP

Avant appariement + Après appariement + Après appariement - modèle MP

- 0.4 - 0.2 - 0.0 - 0.2 - 0.4

Figure 26 : Différences standardisées avant et après appariement sur le PS du modèle « Parcimonieux »

Le modèle « Parcimonieux » permet de conserver plus de patients dans l'échantillon apparié que le modèle « Complet », mais au coût d'un moindre équilibre entre les caractéristiques des deux phases : si les patients sont désormais comparables sur la présence d'une ventilation mécanique, la pression artérielle pose problème, ainsi que, dans une moindre mesure, le score de McCabe et les défaillances rénales. De plus, les patients âgés d'au moins 80 ans sont toujours plus nombreux en phase « Avant ».

Différences Standardisées

Site Internet: http://www.rees-france.com

76

2.2.4. Le modèle « Avec interactions »

Variables retenues

Ce modèle complète le modèle « Parcimonieux » en rajoutant les termes d'interaction suivants (les interactions retenues étaient celles apparaissant dans au moins 3 des 10 modèles):

- Interactions entre le délai de l'entrée à l'hôpital à l'admission en réanimation et :
 - o Le score de McCabe ;
 - o La pression partielle en oxygène;
 - o Le site d'infection endo-cardiovasculaire;
 - o La bilirubine.
- Interactions entre le score de McCabe et :
 - o Le délai entre l'entrée en réanimation et l'apparition du sepsis ;
 - o La pression partielle en oxygène;
 - o La bilirubine.
- Interaction entre le taux de prothrombine et :
 - o La créatinine :
 - o La bilirubine.
- Interaction entre l'âge et le site d'infection endo-cardiovasculaire.

Le modèle a un AIC compris entre 1393 et 1411 (selon les imputations) et classe correctement entre 77,6 % et 78,4 % des patients.

Scores de propension

La répartition selon les quintiles du PS n'est pas équilibrée entre les deux phases de recrutement:

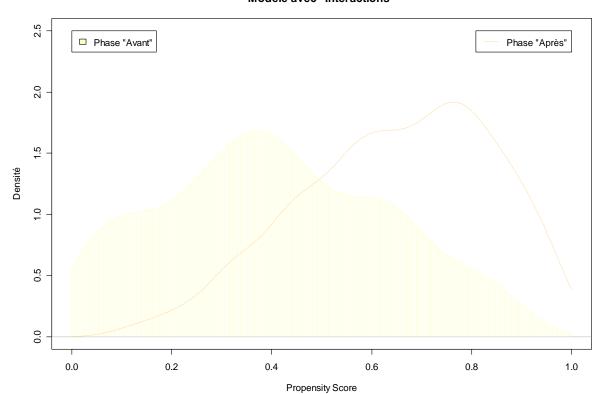
Tableau 17 : Répartition des patients par quintiles de PS en fonction de la phase de recrutement – modèle « Avec interactions »

Quintile	1 ^{er}	2 ^e	3 ^e	4 ^e	5 ^e
Phase « Avant »	188	132	87	64	38
Phase « Après »	31	87	133	155	181
Total	219	219	220	219	219

Les patients de la phase « Avant » se concentrent ainsi majoritairement dans le premier quintile, ceux de la phase « Après » dans le dernier. De manière symétrique, on ne retrouve que 31 patients de la phase « Après » dans le premier quintile et 38 de la phase « Avant » dans le dernier.

L'intégration des interactions discrimine mieux entre les patients des deux phases. Plus de patients de phase « Avant » possèdent des PS inférieurs à 20 %, le recoupement des deux phases est donc moindre.

Figure 27 : Densité de probabilité des PS en phase « Avant » et en phase « Après » - modèle « Avec interactions »



Modèle avec "Interactions"

Comparabilité des patients appariés et non appariés

Le modèle avec « Interactions » permet d'apparier 374 patients, l'échantillon final contient 748 patients, soit 68.25 % de l'échantillon initial. Ce modèle est celui retenant le moins de patients dans l'échantillon apparié.

Le processus de sélection des patients pour l'appariement relève de la même logique que dans les deux autres modèles : les patients de la phase « Avant » sont sélectionnés parmi ceux présentant le plus de défaillances, ayant un LODS plus sévère, ventilés et moins âgés. Les patients de la phase « Après » sont au contraire sélectionnés parmi les plus âgés, avec moins de défaillances et plus de comorbidités.

Réduction des biais de recrutement

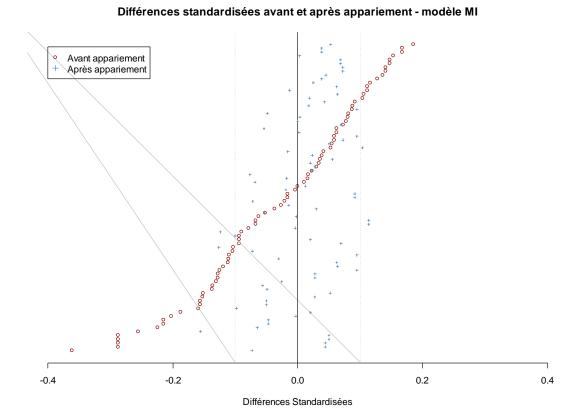
La moyenne de la valeur absolue des différences standardisées passe de 11,21 % sur l'échantillon total à 5,19 % sur l'échantillon apparié (4,69 % pour le modèle « Complet » et 5,38 % sur le modèle « Parcimonieux »). Ce modèle fournit donc un même niveau de performance que le modèle « Parcimonieux », mais avec moins de patients appariés.

Cette fois, 6 variables possèdent une différence standardisée supérieure à 10 % (Figure 28):

Comme dans les modèles précédents, une proportion supérieure de patients de 80 ans et plus est observée en phase « Avant ». Si le sous-score IGS II lié à l'âge n'est pas significativement différent entre les deux phases pris dans sa globalité (p = 0.2535, test du Chi²), la différence devient significative si l'on s'intéresse uniquement à sa modalité extrême (p = 0.0459, test exact de Fisher).

- Plus de défaillances rénales (définies par le LODS) se trouvent en phase « Après ». La différence n'est cependant pas significative (p = 0.1065, test exact de Fisher). Le modèle « Parcimonieux » donnait le même résultat.
- Les chocs septiques sont plus fréquents en phase « Après » : 95,45 % contre 92,51 % en phase « Avant ». La différence n'est pas statistiquement significative (p = 0.1233, test exact de Fisher).
- Les valeurs non pathologiques de natrémie (entre 125 et 144 mEq/L) se rencontrent plus souvent en phase « Après » : 87,63 % des patients contre 83,65 % en phase « Avant ». En conséquence, le sous-score IGS II lié à la natrémie est plus fréquemment nul en phase « Après ». Cette différence n'est pas statistiquement significative (p = 0.1434, test exact de Fisher).
- Enfin, la différence standardisée supérieure à 10 % sur le type de séjour traduit simplement le fait que les deux seuls traumatismes non opérés de l'échantillon apparié se rencontrent en phase « Avant ».

Figure 28 : Différences standardisées avant et après appariement sur le PS du modèle « Avec interactions »



2.2.5. Choix du modèle

Plusieurs critères sont à prendre en compte pour choisir entre les trois modèles dont les performances viennent d'être présentées :

- Le nombre de patients appariés : plus le nombre de patients sélectionnés sera grand, plus puissantes seront les analyses
- L'équilibre moyen de l'échantillon apparié : il est défini par le rapport entre la moyenne de la valeur absolue des différences standardisées avant appariement et la moyenne après appariement
- Le nombre de variables non équilibrées entre les deux phases de recrutement

Caractéristique	Modèle MC	Modèle MP	Modèle MI
Patients appariés	840	870	748
Equilibre de l'échantillon	2,39	2,08	2,16
$Age \ge 80$	14,98 %	14,31 %	15,56 %
PaO ₂	10,46 %	8,03 %	4,42 %
PAS	6,92 %	14,44 %	6,95 %
McCabe	8,59 %	11,89 %	6,45 %
Score Rénal	9,17 %	10,49 %	12,64 %
Choc septique	8,21 %	5,72 %	12,39 %
Natrémie	3,46 %	9,28 %	11,39 %
Type de Séjour	6,91 %	9,61 %	10,37 %

Le modèle « Avec interactions » discrimine mieux les patients en fonction de leur phase de traitement que les deux autres modèles. De ce fait, il apparie au final moins de patients, puisque les PS se concentrent plus sur les extrêmes. Le modèle « Complet », intégrant toutes les variables, permet d'obtenir le meilleur équilibre sur l'échantillon final (la réduction moyenne des différences standardisées est plus grande). Les trois modèles aboutissent à un échantillon qui n'est pas équilibré sur les plus de 80 ans. Le modèle « Complet » n'est pas équilibré de surcroît sur la présence d'une ventilation. Le modèle « Parcimonieux » ne permet pas d'équilibrer sur la pression artérielle systolique, le score de McCabe et la présence d'une défaillance rénale. Enfin, le modèle « Avec interactions » n'équilibre pas sur la présence d'une défaillance rénale, sur la présence d'un choc septique, sur la natrémie et, dans une moindre mesure, sur le type de séjour.

A la vue de l'ensemble de ces caractéristiques, il paraît plus pertinent de travailler sur l'échantillon issu du modèle « Complet », en veillant à neutraliser les deux facteurs de confusion potentiels que sont l'âge et la présence de ventilation.

PARTIE V. MODALITES DE PRISE EN CHARGE

L'étude PREMISS étant une étude observationnelle, les réanimateurs ne se sont vus imposer aucun protocole de soins en particulier. Il est donc intéressant de décrire les actes de soins réalisés, afin de déterminer s'il existe des variations de prise en charge entre les deux phases de l'étude ou à l'intérieur d'une même phase. Nous allons décrire dans un premier temps les consommations médicamenteuses (Chapitre 1), notamment d'anti-infectieux, de corticoïdes et de Xigris[®], puis nous décrirons les actes CCAM les plus fréquemment administrés (Chapitre 2).

1. Consommations medicamenteuses

1.1. Les anti-infectieux et « Autres » médicaments

1.1.1. Délais entre le début du sepsis et le traitement

10,83 % des prescriptions d'anti-infectieux ont commencé avant le début du sepsis sévère, de 1 à 73 jours avant. Pour les 89,17 % restants, le délai entre le commencement de la maladie et le début du traitement par antibiothérapie est calculé. 667 patients sur les 840 appariés ont bénéficié d'une antibiothérapie le même jour ou après le début du sepsis sévère. L'antibiothérapie a commencé le même jour que le sepsis sévère pour 91,15 % d'entre eux. Pour les autres, les délais s'échelonnent de 1 à 92 jours après le début du sepsis. Les délais extrêmes se trouvent davantage en phase « Après » qu'en phase « Avant » : les délais entre le début du sepsis et le début de l'antibiothérapie sont compris entre 0 et 4 jours pour les patients de la phase « Avant », ils vont jusqu'à 33 et même 92 jours pour les patients de la phase « Après ».

Pour les autres médicaments (inotropes, corticoïdes et anticoagulants), 8,39 % des prescriptions ont débuté avant la déclaration du sepsis, jusqu'à 73 jours avant. 659 patients appariés n'ont pas connu de prescriptions de médicaments avant le début du sepsis. 88,32 % d'entre eux ont bénéficié d'un traitement dès le début du sepsis. Le délai maximal est observé chez un patient de la phase « Avant » : il a reçu son premier traitement 29 jours après le début du sepsis.

1.1.2. Nombre de prescriptions

Tableau 19 : Nombre moyen de prescriptions par type de médicament et par phase

Phase	Type de médicament	Nombre moyen de prescriptions	Médiane	Minimum	Maximum	Ecart-type
A yyant	Anti-infectieux	3,67	3	0	21	2,39
« Avant »	Autre	3,41	3	0	12	1,58
	Anti-infectieux	4,36	3	0	32	3,31
« Après »	Autre	4,27	4	0	20	2,31
	Xigris®	1,14	1	1	5	0,44

Le nombre de patients n'ayant bénéficié d'aucune prescription d'anti-infectieux étant très faible (3 en phase « Avant » et 2 en phase « Après »), les modèles à excès de zéros ou doublehaie ne seront pas testés (cf. Partie II.2.5). La significativité du paramètre de dispersion nous amène à modéliser le nombre de prescriptions d'anti-infectieux grâce à un modèle négatif binomial.

28. rue d'Assas – 75006 Paris – France Tél. 33 (0)1 44 39 16 90 – Fax 33 (0)1 44 39 16 92 Email: reesfrance@wanadoo.fr Site Internet: http://www.rees-france.com

Tableau 20 : Résultats de la modélisation du nombre de prescriptions d'anti-infectieux

Variable	β	p-value ou IC95%
Intercept	1,3672	< 0,0001
Phase (« Avant » vs « Après »)	-0,1819	< 0,0001
Âge	-0,0044	0,0081
IGS II réanimation	-0,0027	0,0438
Séjour chirurgical non programmé	0,5430	0,0459
vs traumatisme opéré		
Séjour chirurgical programmé	0,5264	0,0663
vs traumatisme opéré		
Séjour médical	0,3839	0,1551
vs traumatisme opéré		
Insuffisance cardiaque chronique	0,1621	0,0254
(non vs oui)		
Site d'infection neurologique	-0,3778	0,0084
Patient ventilé	-0,2692	0,0129
Paramètre de dispersion	0,1327	[0,1032-0,1707]

La phase de recrutement joue un rôle non négligeable sur ce dernier : les patients soignés par Xigris[®] reçoivent plus d'anti-infectieux.

Plus le patient est âgé, moins il a reçu d'anti-infectieux au cours de son séjour. Il en va de même pour les patients les plus graves en terme d'IGS II, certainement décédés rapidement et n'ayant pas eu le temps de bénéficier de multiples prescriptions. En comparaison avec les patients en réanimation pour traumatisme opéré, les patients chirurgicaux non programmés ont reçu plus d'anti-infectieux. Enfin, les patients souffrant d'une insuffisance cardiaque chronique, d'une infection neurologique ou ventilés dès l'entrée dans l'étude ont consommé moins d'anti-infectieux.

Un modèle de poisson a été estimé pour expliquer le nombre de prescriptions d'inotropes, corticoïdes et anticoagulants. Une fois encore, les patients recrutés en phase « Après » ont une consommation médicamenteuse supérieure à celle des patients recrutés en phase « Avant ». Le poids est positivement corrélé au nombre moyen de prescriptions. En comparaison avec les patients en réanimation pour un traumatisme opéré, les patients chirurgicaux non programmés et les patients médicaux ont bénéficié de plus de prescriptions de médicaments. Les patients suivant une corticothérapie depuis plus de trois semaines possèdent également une consommation plus grande. Enfin, l'effet de l'infection neurologique et de la ventilation à l'entrée dans l'étude est le même que celui observé pour les anti-infectieux (effet négatif sur le nombre de prescriptions).

Variable p-value 0,9097 0,0007 Intercept Phase (« Avant » vs « Après ») -0,2081 < 0.0001 0,0029 0,0057 **Poids** Séjour chirurgical non programmé 0,5580 0,0272 vs traumatisme opéré Séjour chirurgical programmé 0,3586 0.1797 vs traumatisme opéré Séjour médical 0,5233 0,0373 vs traumatisme opéré Corticothérapie supérieure à 3 -0,19240.0016 semaines (non vs oui) Site d'infection neurologique -0,2729 0,0247

Tableau 21 : Résultats de la modélisation du nombre de prescriptions de médicaments « Autres »

1.2. La corticothérapie

Patient ventilé

1.2.1. Les recommandations de la « Surviving Sepsis Campaign » pour l'utilisation des corticoïdes

-0,3175

0,0008

Depuis avril 2004, les recommandations de la «Surviving Sepsis Campaign» sont disponibles⁴³. Elles ont pour objectif de réduire de 25 % en cinq ans la mortalité du sepsis sévère et du choc septique. Ces recommandations portent sur l'ensemble de la prise en charge des patients (Partie I.2.3), et en particulier sur la corticothérapie. Ainsi, les patients qui requièrent un traitement vasopresseur malgré l'expansion volémique doivent être traités par hémisuccinate d'hydrocortisone, à une posologie comprise entre 200 et 300 mg par jour, pendant sept jours, en trois ou quatre injections ou en perfusion continue.

L'étude PREMISS offre la possibilité d'étudier les prescriptions de corticoïdes des réanimateurs français. La corticothérapie à faibles doses y a-t-elle été préconisée ? Plus particulièrement, nous nous intéresserons à l'évolution potentielle des pratiques entre les deux phases de recrutement, l'analyse portera donc sur l'échantillon apparié sur les scores de propension.

1.2.2. Les corticoïdes administrés

Sur les 420 patients de chaque groupe, 773 administrations de corticoïdes ont concerné 231 patients (55 %) de phase « Avant » et 338 patients (80,5 %) de phase « Après ». Les patients de phase « Avant » totalisent ainsi 280 administrations et les patients de la phase « Après » 493. La première remarque est que l'usage de la corticothérapie a été plus fréquent sur les patients de la phase « Après » que sur ceux de phase « Avant » (p < 0,0001, test du Chi²).

Les différents corticoïdes administrés sur les patients de l'échantillon apparié sont les suivants. Ils sont associés au nombre d'administrations concernées :

Tableau 22 : Liste des différents corticoïdes administrés dans PREMISS

Corticoïde	Nombre d'administrations
Hémisuccinate d'hydrocortisone	395
Hydrocortisone	193
Fludrocortisone	75
Solumédrol	64
Cortancyl	21
Dexaméthasone	6
Solupred	4
Soludecadron	3
Syncortil	3
Célestène	2
Corticus	2
Synachtène	2
Cortisol	1
Florinef	1
Médrol	1
Total	773

Ainsi, les deux premiers corticoïdes (HSHC et Hydrocortisone) représentent 76,1 % de l'ensemble des administrations de corticoïdes. Notre attention s'est donc fixée sur les prescriptions de ces deux produits uniquement, avec pour objectif de repérer une potentielle différence de pratique entre les deux phases de traitement.

1.2.3. Les patients concernés

Les recommandations de la « Surviving Sepsis Campaign » précisent que les corticoïdes ne doivent pas être utilisés pour traiter un sepsis sans choc septique. Il s'avère toutefois qu'une infime partie des patients ayant bénéficié d'une corticothérapie dans l'étude PREMISS n'ont pas eu de choc septique : cela concerne 29 (3,75 %) prescriptions, tous corticoïdes confondus, et 17 prescriptions (2,89 %) si l'on ne tient compte que de l'HSHC et de l'hydrocortisone.

1.2.4. Délai de prise en charge du sepsis sévère par HSHC ou Hydrocortisone

3,74 % des prescriptions d'HSHC et d'hydrocortisone se sont déroulées avant le début du sepsis sévère. Le tableau suivant ne concerne que les prescriptions données au plus tôt le même jour que le sepsis sévère et montre que les délais de prise en charge sont plus longs pour les patients de la phase « Après ». Cela peut avoir un lien avec le fait que ces derniers reçoivent également du Xigris[®] dès l'apparition du choc. Ainsi, en l'absence de produit spécifiquement recommandé dans le choc septique, les médecins auraient commencé plus rapidement la corticothérapie pour les patients de phase « Avant ».

Tableau 23 : Délais moyens de prise en charge du sepsis par HSHC ou hydrocortisone dans les deux phases

	Nombre d'observations	Délai moyen de prise en charge	Minimum	Maximum	p-value (test de Student)
Phase Avant	200	1,6 jours	0	29	0,0001
Phase Après	366	3,5 jours	0	72	0,0001

1.2.5. Posologies administrées

Le constat est le suivant : les posologies ont significativement diminué entre la phase « Avant » et la phase « Après » (test de Student). Toutefois, même en phase « Avant », la posologie moyenne reste en dessous de 300 mg/j, seuil préconisé par les recommandations de la « Surviving Sepsis Campaign ». L'utilisation en parallèle de Xigris[®] incite donc peut-être les médecins à diminuer les posologies de corticoïdes pour diminuer les interactions.

Tableau 24 : Posologies moyennes des administrations d'HSHC et d'hydrocortisone dans les deux phases

	Nombre d'observations	Posologie moyenne (mg/j)	Minimum	Maximum	p-value
Phase Avant	206	223,8	60	600	< 0,0001
Phase Après	382	192,9	12,5	400	< 0,0001

1.2.6. Durée moyenne de traitement

D'après la conférence de consensus, le traitement doit durer au moins 5 jours pour être efficace. Annane préconise pour sa part une administration de 7 jours pour des patients en choc septique ayant une insuffisance surrénale relative³⁶. Le même délai est conseillé dans la « Surviving Sepsis Campaign ».

Tableau 25 : Durées moyennes des administrations d'HSHC et d'hydrocortisone dans les deux phases

	Nombre d'observations	Durée moyenne d'administration	Minimum	Maximum	p- value
Phase Avant	206	7,4 jours	1	44	0,7541
Phase Après	382	7,2 jours	1	64	0,7341

Que ce soit en phase « Avant » ou en phase « Après », les administrations de corticoïdes ont duré en moyenne 7 jours. Les valeurs maximales sont toutefois très élevées, surtout si l'on considère qu'une absence de réponse hémodynamique au bout de 3 jours est censée justifier l'arrêt du traitement.

Les principales différences entre les deux phases au niveau du traitement par corticoïde se résument ainsi : les patients de la phase « Après » sont plus nombreux en proportion à bénéficier de ce type de traitement, à des posologies inférieures et plus tardivement. Toutefois, les habitudes de prescriptions semblent déjà s'approcher des recommandations au niveau de la corticothérapie dans les deux phases de traitement.

1.3. Les administrations de Xigris®

La phase « Après » est composée de 587 patients. Toutefois, nous ne disposons d'aucune information concernant le patient CHOT005 sur ses perfusions de Xigris® (début et fin des injections, posologie, motif d'arrêt). La partie qui suit a pour objectif de décrire le plus précisément possible les administrations de Xigris® pour les 586 patients restants. Les recommandations sont une seule administration continue de Xigris® à une posologie de 24 µg/kg/h pendant 96 heures. Vérifions dans quelle mesure elles sont respectées par les centres investigateurs.

28, rue d'Assas – 75006 Paris – France Tél. 33 (0)1 44 39 16 90 – Fax 33 (0)1 44 39 16 92 Email: reesfrance@wanadoo.fr Site Internet: http://www.rees-france.com

1.3.1. Délai de prise en charge du sepsis sévère par Xigris®

32,25 % des patients soignés par Xigris® ont reçu leur première injection le jour même de l'apparition du sepsis sévère. Les délais s'échelonnent ensuite de 1 à 93 jours, sachant que seuls 3,81 % des 420 patients de la phase « Après » ont eu leur première injection après 3 jours.

Tableau 26 : Délai en	ıtre le début du se	psis et la 1	première injection	de Xigris

Délai sepsis - 1 ^{ère} injection de Xigris [®] (jours)	Effectif	Pourcentage
0	189	32,25 %
1	307	52,39 %
2	58	9,90 %
3	12	2,05 %
4 ou plus	20	3,41 %
Total	586	100 %

1.3.2. Nombre d'administrations

86,35 % des 586 patients étudiés n'ont eu qu'une seule injection pendant leur séjour en réanimation. Un patient a eu jusqu'à cinq injections.

Tableau 27 : Nombre d'administrations de Xigris® par patient

Nombre d'administrations	Effectif	Pourcentage
1	506	86,35 %
2	66	11,26 %
3	11	1,88 %
4	2	0,34 %
5	1	0,17 %
Total	586	100 %

Au total, 684 administrations ont été réalisées, soit en moyenne 1,17 par patient.

Puisque 80 patients ont eu plus d'une administration, il faut analyser les motifs d'arrêt avant reprise de l'injection.

Tableau 28 : Motifs intermédiaires d'arrêt du Xigris®

Motif non définitif d'arrêt de l'injection	Effectif	Pourcentage
Intubation	0	0 %
Pose de cathéter	49	50,52 %
Pose de drain	5	5,15 %
Sonde urinaire	0	0 %
Intervention	16	16,50 %
Effet indésirable	5	5,15 %
Contre-indication	2	2,06 %
Fin de protocole	1	1,03 %
Décès	0	0 %
Autre	19	19,59 %
Total	97	100 %

Dans la moitié des cas, l'injection a été interrompue pour une pose de cathéter. Dans 16,5 % des interruptions, le patient a bénéficié d'une intervention entre les injections de Xigris[®].

En cas d'arrêt définitif de l'injection, les motifs sont les suivants :

Tableau 29 : Motifs définitifs d'arrêt du Xigris®

Motif définitif d'arrêt de l'injection	Effectif	Pourcentage
Intubation	0	0 %
Pose de cathéter	12	2,05 %
Pose de drain	3	0,51 %
Sonde urinaire	0	0 %
Intervention	15	2,56 %
Effet indésirable	39	6,65 %
Contre-indication	20	3,41 %
Fin de protocole	396	67,58 %
Décès	76	12,97 %
Autre	24	4,10 %
Manquant	1	0,17 %
Total	586	100 %

Les deux principaux motifs d'arrêt définitifs sont la fin de protocole et le décès, ce dernier intervenant dans près de 13 % des cas. Pour 3,41 % des patients soignés par Xigris[®], l'arrêt du traitement est lié à une contre-indication. Ce résultat est surprenant dans la mesure où, pour être inclus dans l'étude PREMISS, les patients devaient satisfaire à toutes les indications de Xigris[®].

1.3.3. Posologies administrées

Pour toutes les injections réalisées, la posologie renseignée devrait être égale à 24 µg/kg/h. Nous constatons que ce n'est pas le cas pour 8,77 % des injections. Les posologies sont en effet comprises entre 15,82 et 33 µg/kg/h, comme le montre la Figure 29. Or, ni l'augmentation progressive de la dose, ni l'overdose ne sont recommandées^{ix} dans l'administration de Xigris[®].

28. rue d'Assas – 75006 Paris – France Email: reesfrance@wanadoo.fr Site Internet: http://www.rees-france.com

ix //pi.lilly.com/us/xigris.pdf

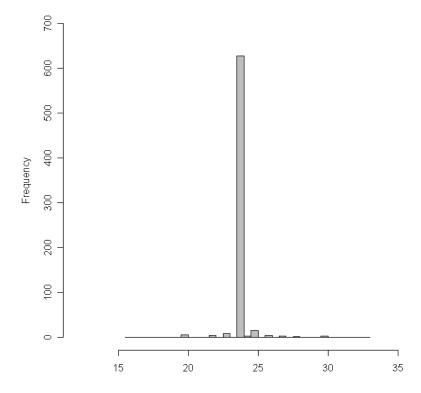


Figure 29 : Posologies de Xigris renseignées

1.3.4. Durée totale d'administration

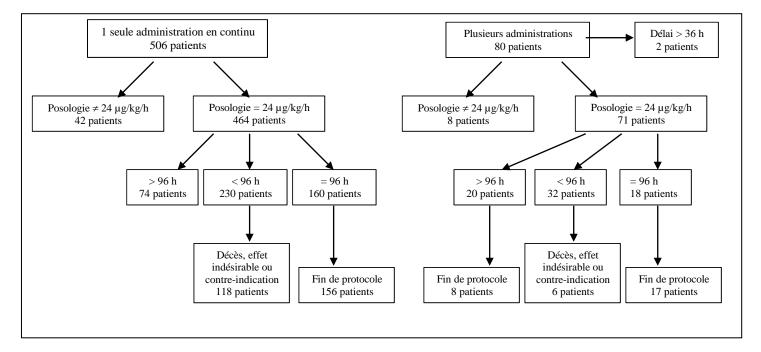
Une durée totale de 96 heures est préconisée dans le traitement du sepsis sévère. Pour un-tiers des patients, cette recommandation est suivie. Les durées s'étalent en effet entre 0 et 171 heures. La durée moyenne de traitement est ainsi de 77 heures.

Tableau 30 : Re	épartition des motifs	s d'arrêt du Xigris®	selon la durée tota	le d'administration

Matif diamit	Effectif (pourcentage)				
Motif d'arrêt	Durée < 96 h	Durée = 96 h	Durée > 96 h		
Intubation	0	0	0		
Pose de cathéter	7 (2,41 %)	0	5 (5,00 %)		
Pose de drain	3 (1,03 %)	0	0		
Sonde urinaire	0	0	0		
Intervention	11 (3,79 %)	1 (0,51 %)	3 (3,00 %)		
Effet indésirable	37 (12,76 %)	2 (1,02 %)	0		
Contre-indication	18 (6,21 %)	1 (0,51 %)	1 (1,00 %)		
Fin de protocole	119 (41,03 %)	190 (96,94 %)	87 (87,00 %)		
Décès	75 (25,86 %)	0	1 (1,00 %)		
Autre	20 (6,90 %)	1 (0,51 %)	3 (3,00 %)		
Manquant	0	1 (0,51 %)	0		
Total	290 (100 %)	196 (100 %)	100 (100 %)		

Le principal motif d'arrêt du traitement des patients ayant bénéficié d'une ou plusieurs injections de Xigris® totalisant 96 heures ou plus est la fin de protocole (respectivement 97 % et 87 %). Lorsque le traitement s'est arrêté avant les 96 heures préconisées, le principal motif reste la fin de protocole, suivi par le décès et les effets indésirables.

Figure 30 : Schéma récapitulatif des différents cas présents en fonction du nombre d'administrations, de la posologie, de la durée totale d'administration et du motif d'arrêt



Le schéma précédent permet de repérer les patients pour lesquels l'administration de Xigris® s'est déroulée normalement (bonne posologie, temps d'administration inférieur ou égal à 96 heures, motifs d'arrêt du traitement cohérents). Ainsi, si l'administration a duré moins de 96 heures, les motifs d'arrêt du traitement cohérents sont le décès, la survenue d'un effet indésirable ou d'une contre-indication. Les patients pour qui la posologie est bien de 24 µg/kg/h, le traitement a duré 96 heures et s'est arrêté à la fin du protocole sont au nombre de 173, soit 29,52 % des patients recrutés en phase « Après ».

2. Consommation en actes de soins

2.1. Etude des actes les plus courants dans le traitement du sepsis sévère

Sur les 126 actes CCAM du thésaurus PREMISS, certains sont beaucoup plus employés que d'autres. La Figure 31 suivante présente les proportions de patients ayant bénéficiés des actes réalisés sur au moins un quart des patients.

La quasi-totalité des patients ont bénéficié d'une pose de cathéter veineux central ou artériel. Le choc septique étant défini par la présence d'un état infectieux grave, nécessitant l'utilisation de drogues vasoactives, il est naturel que plus de la moitié des patients aient reçu ce type de produit (dobutamine, dopamine, adrénaline ou noradrénaline). D'autre part, une des défaillances d'organe les plus courantes est la défaillance respiratoire (93,8 % de l'échantillon apparié). Ceci peut expliquer la fréquence des intubations et des ventilations mécaniques, qui associées, permettent d'aider à la ventilation des poumons de manière artificielle. Une des alternatives à la ventilation est l'oxygénothérapie, qui concerne ici

28, rue d'Assas – 75006 Paris – France Email : reesfrance@wanadoo.fr Tél. 33 (0)1 44 39 16 90 – Fax 33 (0)1 44 39 16 92

Site Internet: http://www.rees-france.com

89

51,43 % des patients. Enfin, la plupart des patients en soins intensifs sont sous sédatifs, par exemple pour faciliter une endoscopie, mais aussi pour diminuer l'anxiété des patients liée à la réalisation d'un acte douloureux. Cette sédation dure en général une grande partie du séjour en réanimation.

Par ailleurs, les patients sont assez souvent alimentés, par voie digestive (entérale) ou non (parentérale). Les actes d'imagerie les plus fréquents sont l'échographie transcutanée, l'échographie-doppler transthoracique et la fibroscopie bronchique. Enfin, l'épuration extrarénale pour insuffisance rénale aiguë intervient dans près de 30 % des cas.

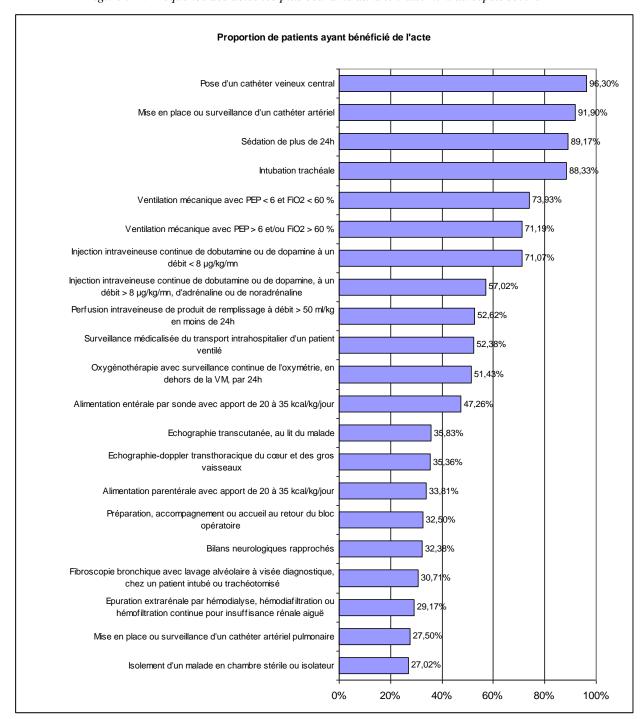
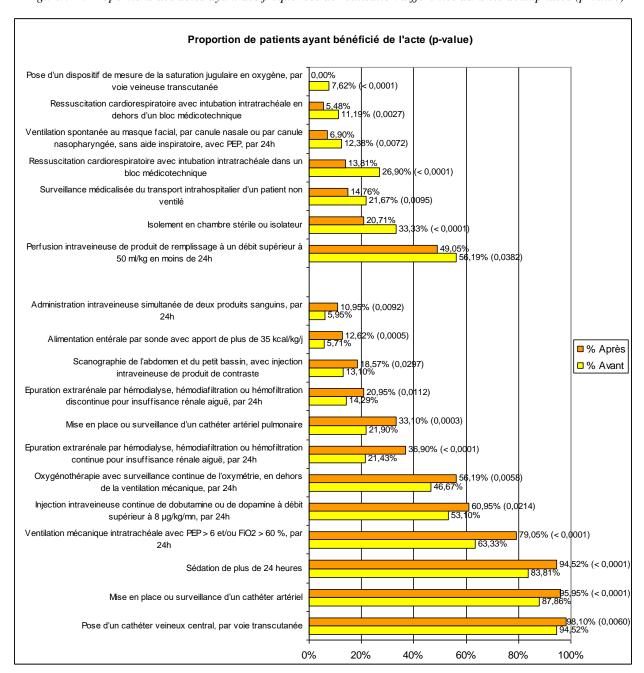


Figure 31 : Fréquence des actes les plus courants dans le traitement du sepsis sévère

2.2. Etude des actes réalisés en fonction de la phase de recrutement

La phase de recrutement est susceptible d'avoir un effet sur le protocole de soins suivi. Pour le savoir, les proportions de réalisation de chaque acte dans les deux phases ont été calculées et la significativité de la différence dans les deux phases a été étudiée grâce au test du Chi². La figure suivante ne présente que les actes pour lesquels une différence de proportion significative a été mesurée.

Figure 32 : Proportions des actes ayant des fréquences de réalisation différentes dans les deux phases (p-value)



Les actes que nous avions déjà remarqués comme étant les plus fréquents sur la population totale sont encore plus fréquents sur les patients soignés par Xigris[®], ce qui dénote une attention accrue envers ses patients de la part des médecins. Par ailleurs, les patients recrutés en phase « Avant » ont reçu davantage de produit de remplissage. Ils ont également été plus souvent isolés en chambre stérile. Les réanimations cardiorespiratoires ont été plus fréquentes pour ces derniers, quelles aient été à l'intérieur ou en dehors d'un bloc médicotechnique.

2.3. Classification des patients selon les actes reçus

A partir de la réalisation des actes du score Oméga, les patients ont été regroupés en classes grâce à une méthode ascendante hiérarchique. Le principe est de construire des groupes de patients homogènes quant aux soins reçus. Ceci permet de détecter le protocole de soins usuel du sepsis sévère de même que les protocoles annexes, utilisés dans des cas plus rares.

Chaque classe formée est ainsi caractérisée par plusieurs actes : tandis que certains sont surreprésentés dans la classe, dans le sens où la proportion de patients ayant bénéficié de l'acte est supérieure dans la classe que dans la population totale, d'autres sont sous-représentés.

6 classes d'effectifs variables ressortent de l'analyse. La classe la plus conséquente regroupe 772 patients sur 840. Elle représente davantage les patients de la phase « Après » que ceux de la phase « Avant » et traduit le protocole usuel de soin du sepsis sévère. Ce protocole consisterait en la prescription de sédatifs pendant une grande partie du séjour, l'utilisation de drogues vasoactives, la mise en place de cathéters (qu'ils soient centraux, artériels ou artériels pulmonaires, selon les besoins du patient), l'intubation et la ventilation mécanique des patients et la réalisation d'une dialyse péritonéale continue ou d'une hémofiltration continue.

Tableau 31 : Actes caractéristiques de la classe regroupant 772 patients

Actes sur-représentés	Actes sous-représentés
Ventilation mécanique	Lavage gastrique
Mise en place ou surveillance d'une intubation	Mise en place ou surveillance d'une sonde d'entraînement électrosystolique
Sédation de plus de 24 heures	Entraînement à la ventilation à domicile
Mise en place ou surveillance d'un cathéter artériel	Ponction-lavage péritonéale
Mise en place ou surveillance d'un cathéter central	Traction orthopédique complexe
Utilisation de drogues vasoactives	Isolement en chambre stérile
Dialyse péritonéale continue ou hémofiltration continue	Endoscopie digestive dans le service
Mise en place ou surveillance d'un cathéter artériel pulmonaire	Monitorage de la pression intracrânienne
Préparation, accompagnement ou accueil au retour de bloc opératoire	Echographie dans le service
Utilisation de fibrinolytiques	Ventilation spontanée avec P.E.P. et C.P.A.P.
Mise en place ou surveillance d'une contre-pulsion	
aortique	
Mise en place ou surveillance de drains	
thoraciques/péricardiques	
Réinjection d'ascite	

Le second groupe de patients est en opposition directe avec le premier. Il rassemble 51 patients ayant bénéficié de très peu d'actes, même parmi ceux les plus couramment réalisés, à l'exception de l'isolement en chambre stérile. Ces patients sont davantage caractéristiques de ceux recrutés avant la mise sur le marché du Xigris[®]. Ainsi, sur les 51 patients, 20 ont été isolés pendant leur séjour (soit 39,2 %), pour une proportion sur la population totale de 27 %. En revanche, aucun d'entre eux n'a bénéficié d'une sédation de plus de 24 heures, seuls 11,8 % ont connu une intubation (contre 94 % sur l'ensemble de la population), 17,6 % ont été ventilés mécaniquement (contre 94,6 %) et seulement 43,1 % d'entre eux ont eu un cathéter artériel (contre 91,9 %).

Tableau 32 : Actes caractéristiques de la classe regroupant 51 patients

Actes sur-représentés	Actes sous-représentés
Isolement en chambre stérile	Sédation de plus de 24 heures
	Mise en place ou surveillance d'une intubation
	Ventilation mécanique
	Mise en place ou surveillance d'un cathéter artériel
	Mise en place ou surveillance d'un cathéter artériel pulmonaire
	Mise en place ou surveillance d'un cathéter central
	Endoscopie bronchique dans le service
	Traitement d'un arrêt circulatoire
	Utilisation de drogues vasoactives
	Préparation, accompagnement ou accueil au retour de bloc opératoire
	Dialyse péritonéale continue ou hémofiltration continue
	Cardioversion
	Alimentation entérale : 35 kcal/kg/jour pendant au moins 10
	jours, à débit constant
	Mise en place ou surveillance d'une trachéotomie
	Perfusion de dérivés sanguins, volume > ½ masse sanguine en
	24h
	Mise en place ou surveillance de drains
	thoraciques/péricardiques
	Epuration extrarénale séquentielle ou épuration extracorporelle
	séquentielle
	Lavage gastrique
	Pansement chirurgical complexe
	Endoscopie digestive dans le service
	Préparation et accompagnement de transport hors du service de
	réanimation
	Bilans neurologiques rapprochés
	Mise en place ou surveillance d'une sonde d'entraînement
	électrosystolique
	Alimentation parentérale : 35 kcal/kg/jour pendant au moins 10
	jours Utilisation de fibrinaletiques
	Utilisation de fibrinolytiques
	Drainage de liquide céphalo-rachidien

Les quatre classes restantes traduisent des cas particuliers, regroupant essentiellement des patients ayant bénéficié d'actes rarement réalisés.

Il s'avère ainsi que les 30 patients de l'échantillon apparié ayant bénéficié d'un lavage gastrique forment une seule et même classe. Les actes représentatifs de cette classe vont tous dans le sens d'une fréquence de réalisation plus grande dans ce groupe que dans la population totale. La réalisation d'un lavage gastrique a des conséquences en terme d'actes réalisés. Ainsi, les endoscopies digestives sont beaucoup plus fréquentes dans ce groupe que dans la population totale (80 % contre 17 %). Par ailleurs, tous ces patients ont bénéficié d'une sédation de plus de 24 heures, d'une intubation, d'une mise en place d'un cathéter central et d'une ventilation mécanique. Il semble que cette classe caractérise les patients intoxiqués et traduit leur mode de prise en charge. L'endoscopie gastrique est en effet l'outil diagnostique d'une intoxication et nécessite la prise de sédatifs. Une fois le diagnostique d'intoxication posé, on procède au lavage gastrique. En parallèle, les patients doivent être ventilés artificiellement, il faut pour cela installer un cathéter central et intuber.

Tableau 33 : Actes caractéristiques de la classe regroupant 30 patients

Actes sur-représentés

Lavage gastrique

Endoscopie digestive dans le service

Endoscopie bronchique dans le service

Bilans neurologiques rapprochés

Sédation de plus de 24h

Isolement en chambre stérile

Ventilation spontanée

Alimentation entérale : 35 kcal/kg/jour pendant au moins 10 jours, à débit constant

Mise en place ou surveillance d'une intubation

Ventilation mécanique

Traitement d'un arrêt circulatoire

Echographie dans le service

Mise en place ou surveillance d'un cathéter central

Préparation et accompagnement de transport hors du service de réanimation

Préparation de transport par le SMUR

Mise en place ou surveillance d'une sonde urétérale

Mise en place ou surveillance d'une trachéotomie

Pansement chirurgical complexe

Drainage de liquide céphalo-rachidien

La quatrième classe regroupe les 19 patients ayant bénéficié de la mise en place d'une sonde d'entraînement électrosystolique ou d'une ponction-lavage péritonéale. Ces deux actes n'ont pas de lien apparent entre eux. Ce qui permet d'expliquer l'association de ces 19 patients est l'existence d'un patient ayant bénéficié des deux actes pendant son séjour en réanimation.

Tableau 34 : Actes caractéristiques de la classe regroupant 19 patients

Actes sur-représentés	Actes sous-représentés
Mise en place ou surveillance d'une sonde	Mise en place ou surveillance d'une
d'entraînement électrosystolique	trachéotomie
Ponction-lavage péritonéale	Mise en place ou surveillance d'un cathéter artériel
Epuration extrarénale séquentielle ou épuration extracorporelle séquentielle	Bilans neurologiques rapprochés
Mise en place ou surveillance d'un cathéter	Mise en place ou surveillance d'un cathéter
artériel pulmonaire	central
Traitement d'un arrêt circulatoire	
Alimentation parentérale : 35 kcal/kg/jour	
pendant au moins 10 jours	
Cardioversion	
Mise en place ou surveillance d'une intubation	
Endoscopie bronchique dans le service	
Ventilation mécanique	
Drainage de liquide céphalo-rachidien	
Echographie dans le service	
Perfusion de dérivés sanguins, volume > 1/2	
masse sanguine en 24h	

La mise en place d'une sonde d'entraînement électrosystolique intervient dans le traitement des complications dans l'infarctus du myocarde. Ceci peut donc expliquer la réalisation plus fréquente dans ce groupe des traitements d'un arrêt circulatoire et des cardioversions (qui correspondent à la réduction de certains troubles cardiaques par application d'une décharge électrique transthoracique). D'autre part, la ponction-lavage péritonéale est certainement associée à l'acte d'épuration (extrarénale ou extracorporelle) pour les patients souffrant d'insuffisance rénale.

Deux autres actes rares permettent le regroupement de 15 patients. 9 des patients appartenant à cette classe ont bénéficié d'un entraînement à la ventilation à domicile (et sont les seuls de l'échantillon apparié), tandis que les 6 autres ont bénéficié d'une traction orthopédique complexe (et sont également les seuls de l'échantillon).

Tableau 35 : Actes caractéristiques de la classe regroupant 15 patients

Actes sur-représentés	Actes sous-représentés
Entraînement à la ventilation à domicile	Dialyse péritonéale continue ou hémofiltration continue
Traction orthopédique complexe	Alimentation parentérale : 35 kcal/kg/jour pendant au moins 10 jours
Mise en place ou surveillance d'une trachéotomie	Mise en place ou surveillance d'un cathéter artériel
Sédation de plus de 24 heures	Mise en place ou surveillance d'un cathéter sous- pubien
Mise en place ou surveillance d'un shunt artério-veineux	
Alimentation entérale : 35 kcal/kg/jour pendant au moins	
10 jours, à débit constant	
Mise en place ou surveillance d'une intubation	
Perfusion de dérivés sanguins, à volume > 1/2 masse	
sanginue en 24h	
Ventilation mécanique	
Epuration extrarénale séquentielle ou épuration	
extracorporelle séquentielle	
Utilisation de drogues vasoactives	

Enfin, la classification fait apparaître trois patients atypiques quant aux actes qu'ils ont reçus. Les patients CANT002 et MBLA032 sont les deux seuls individus appariés pour lesquels la surveillance continue de réanimation n'est pas renseignée, et donc égale à 0 par convention. De plus, les patients MBIC012 et MBLA032 sont les deux seuls à avoir bénéficié d'un monitorage de la pression intracrânienne. Le processus de classification a donc réuni ces trois patients car ils possèdent deux caractéristiques exclusivement propres.

Tableau 36 : Actes caractéristiques de la classe regroupant 3 patients

Actes sur-représentés	Actes sous-représentés				
Monitorage de la pression intracrânienne	Surveillance continue de réanimation				
Endoscopie bronchique dans le service	Ventilation mécanique				
Perfusion de dérivés sanguins, à volume >	Traitement d'un arrêt circulatoire				
½ masse sanguine en 24h					
Echographie dans le service	Dialyse péritonéale continue ou				
	hémofiltration continue				
Isolement en chambre stérile ou isolateur	Mise en place ou surveillance d'un				
	cathéter artériel pulmonaire				
Préparation, accompagnement ou accueil	Mise en place ou surveillance d'une				
au retour de bloc opératoire	intubation				
	Sédation de plus de 24 heures				
	Epuration extrarénale séquentielle ou				
	épuration extracorporelle séquentielle				

PARTIE VI. COUT DE TRAITEMENT DES PATIENTS

1. MESURE DES COUTS MEDICAMENTEUX

Coûts médicamenteux sur l'ensemble de la cohorte

Rappelons tout d'abord que les coûts calculés ne sont pas les coûts réellement appliqués dans chaque centre, mais ceux supportés par l'AP-HP. L'importance de cette administration hospitalière entraîne très certainement des économies d'échelles auxquelles tous les centres ne peuvent prétendre. Il est donc vraisemblable que les coûts calculés ici sous-estiment la réalité. Il est également à noter que les coûts tiennent compte de l'inflation et ont été capitalisés en euros 2004.

Le coût total des prescriptions médicamenteuses atteint 878 708,58 €04 pour les 509 patients de la phase « Avant » et 5 291 889,55 €04 pour les 587 patients de la phase « Après », avec un coût total des administrations de Xigris[®] s'élevant à 3 913 826,58 €₀₄, soit près des troisquarts du coût total (73,96 %) observé en phase « Après ».

Sans compter les coûts engendrés par Xigris®, nous constatons une augmentation de 1 378 062,97 €04 des coûts liés aux anti-infectieux et aux autres médicaments (inotropes, corticoïdes et anticoagulants) entre la phase « Avant » et la phase « Après ».

En France, le nombre de patients atteints de sepsis sévère est estimé à 50 000 par an^x. Soigner tous les patients atteints de sepsis sévère par Xigris[®] engendrerait alors un surcoût lié aux prescriptions de médicaments de 364 440 052 €₀₄ par an (86 317 149 € pour 50 000 patients soignés de manière conventionnelle, contre 450 757 201 €04 pour 50 000 patients soignés par Xigris®). Cette somme correspond toutefois à la situation où tous les patients souffrant de sepsis sévère rempliraient les indications de Xigris® (notamment avec au moins deux défaillances d'organes).

Comparaison des coûts médicamenteux entre les deux phases de 1.2. recrutement sur l'échantillon apparié

Les coûts des principaux médicaments prescrits durant l'étude sur les patients de l'échantillon apparié sont présentés dans un premier temps, à savoir les anti-infectieux, Xigris[®] et les autres médicaments. Ces derniers se partagent en trois catégories - les inotropes, les corticoïdes et les anticoagulants - et sont présentés dans le Tableau 38.

Phase de traitement	Coût	Moyenne	Médiane	Minimum	Maximum
« Avant »	Anti-infectieux	1 321,23	333,92	0	19 186,66
	Autres médicaments	4 51,93	225,04	0	13 635,84
	Total	1 773,16	721,79	0	22 444,95
« Après »	Anti-infectieux	1 900,81	547,56	0	39 500,53
	Xigris	6 716,92	7 234,29	0	14 162,46
	Autres médicaments	521,87	229,04	0	13 207,31
	Total	9 139.61	8 760.36	220.00	50 831,43

Tableau 37 : Coûts en €2004 des principaux médicaments dans les deux phases

^x Source: www.gazettelabo.fr/2002archives/breves/2004/0204/lilly.htm

28, rue d'Assas – 75006 Paris – France Email: reesfrance@wanadoo.fr Site Internet: http://www.rees-france.com

Phase de traitement	Coût	Moyenne	Médiane	Minimum	Maximum
« Avant »	Inotropes	250,91	85,16	0	13 406,40
	Corticoïdes	33,29	3,55	0	4 928,83
	Anticoagulants	167,73	63,46	0	5 166,11
	Total	451,93	225,04	0	13 635,84
« Après »	Inotropes	316,88	127,78	0	12 409,66
	Corticoïdes	85,95	10,51	0	9 243,33
	Anticoagulants	119,04	34,31	0	4 358,81
	Total	521,87	229,04	0	13 207,31

Tableau 38 : Coûts en ϵ_{2004} des médicaments de la catégorie « Autres médicaments » dans les deux phases

Le traitement par Xigris[®] possède un poids très important dans le coût total des traitements médicamenteux par patients, environ 73,5 %. Ceci produit donc un coût par patient en phase « Après » beaucoup plus élevé que celui observé en phase « Avant », le surcoût étant de 7 366,45 € par patient.

La comparaison des coûts a été réalisée à partir d'une approche bootstrap (cf. Partie II.2.6). 10 000 échantillons de bootstrap de taille n = 840 ont été tirés, chacun comprenant 420 patients de chaque phase. La différence de coûts moyens a été calculée sur chacun des 10 000 échantillons pour donner un estimateur ponctuel de la différence moyenne et son intervalle de confiance à 95 %.

Tableau 39 : Resultats	au test ae	comparaison	aes couts	moyens aan	s ies aeux pnases

Coût étudié	Différence de moyenne (« Après » - « Avant »)	IC à 95 %
Anti-infectieux	579,28 €04	[229,86; 941,94]
Autres médicaments	69,15 € ₀₄	[-47,57; 186,08]
Inotropes	65,95 € ₀₄	[-21,82; 155,21]
Corticoïdes	52,97 €04	[-0,09; 114,12]
Anticoagulants	-48,53 €04	[-89,51;-9,22]
Total	7367,09 € ₀₄	[6876,39; 7873,07]

Les coûts engendrés par les traitements médicamenteux, hors Xigris[®], ont globalement augmenté de 645 € entre la phase « Avant » et la phase « Après ». En particulier, les coûts associés aux prescriptions d'anti-infectieux sont plus importants en phase « Après » qu'en phase « Avant ». En revanche, la prescription des médicaments autres que des anti-infectieux ou que Xigris[®] n'engendre pas de coûts différents dans les deux phases dans leur globalité : les différences de coûts sur les inotropes et les corticoïdes ne sont pas significatives. A l'inverse, moins d'anticoagulants ont été administrés aux patients soignés par Xigris[®], engendrant un coût moindre sur ces prescriptions en particulier.

Nous souhaitons valider les résultats par un test non paramétrique de Mann-Whitney. Les conclusions sont identiques au bootstrap, sauf pour les inotropes et les corticoïdes (p = 0.0014 et p < 0.0001 respectivement).

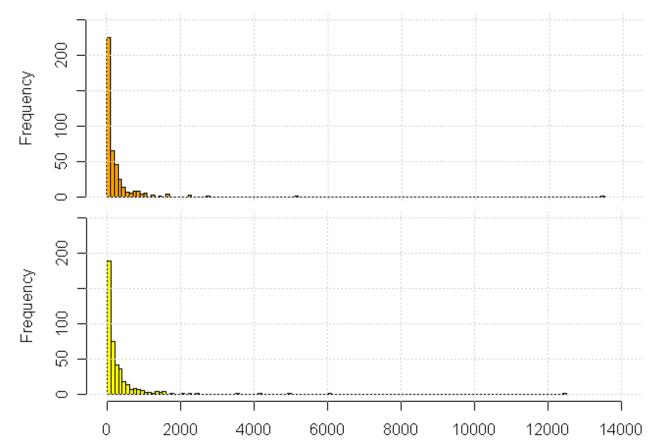


Figure 33 : Distribution du coût des inotropes en phase « Avant » (orange) et en phase « Après » (jaune)

D'après la Figure 33, les deux distributions de coût des inotropes semblent très proches en phases « Avant » et « Après ». Plus de patients s'éloignent du coût moyen en phase « Après », mais le coût maximal est observé en phase « Avant ». Ces valeurs extrêmes peuvent être à l'origine de la différence significative détectée par le test de Mann-Whitney sur les distributions, mais accréditent le résultat du test par la méthode du bootstrap pour la comparaison des coûts moyens.

Site Internet: http://www.rees-france.com

99

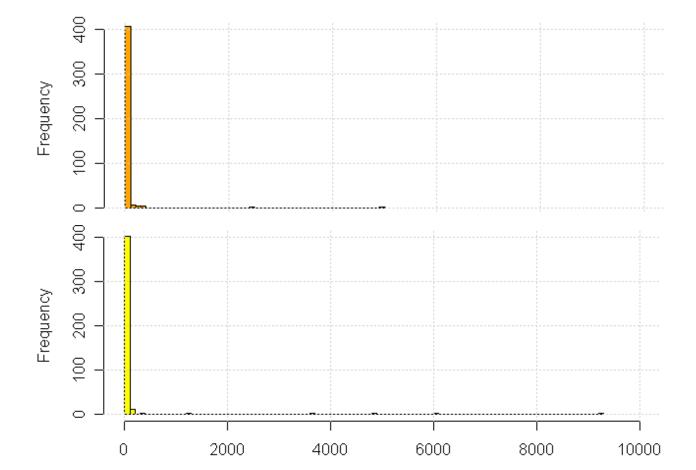


Figure 34 : Distribution du coût des corticoïdes en phase « Avant » (orange) et en phase « Après » (jaune)

De même que pour les inotropes, la significativité du test de Mann-whitney est certainement liée aux valeurs extrêmes, plus nombreuses en phase « Après » qu'en phase « Avant ». Il serait toutefois plus probable que la différence moyenne de coûts observée ne soit pas significative aux vues des distributions.

2. MESURE DES COUTS LIES AUX TRANSFUSIONS

2.1. Coûts observés sur l'ensemble de la cohorte

Les coûts liés aux transfusions s'élèvent à 375 864,67 ϵ_{04} sur l'ensemble des 265 patients ayant bénéficié d'au moins une transfusion en phase « Avant ». Ce même coût atteint 649 147,20 ϵ_{04} sur les 356 patients de phase « Après » ayant bénéficié d'au moins une transfusion. Nous observons donc une augmentation des coûts de 70 % pour seulement untiers de patients supplémentaires concernés.

Sur une population cible de 50 000 patients, on peut estimer le coût lié aux transfusions sans traitement par Xigris[®] à 70 917 735 € et celui avec traitement par Xigris[®] à 91 172 331 €, soit un surcoût de 20 254 596 € sur une année.

2.2. Comparaison des coûts liés aux transfusions entre les deux phases de recrutement sur l'échantillon apparié

Les transfusions se divisent en quatre types : culot globulaire, culot plaquettaire, plasma frais congelé et albumine. Comme pour les médicaments, les coûts présentés tiennent compte de l'inflation et ont été capitalisés en euros 2004.

Pour chacun des types de transfusion, le coût par patient a augmenté entre la phase « Avant » et la phase « Après ».

Phase	Coût	Moyenne	Médiane	Minimum	Maximum
	Culot globulaire	593,10	0	0	11 216,16
	Culot plaquettaire	103,31	0	0	3 305,95
« Avant »	Plasma frais congelé	28,98	0	0	1 068,56
	Albumine	25,20	0	0	1 568,16
	Total	750,59	57,14	0	12 755,03
	Culot globulaire	830,53	335,94	0	9 190,70
	Culot plaquettaire	127,57	0	0	4 625,99
« Après »	Plasma frais congelé	51,12	0	0	1 229,28
	Albumine	33,73	0	0	3 318,89
	Total	1 042,95	496,07	0	12 574,07

Tableau 40 : Coûts en €2004 des différents types de transfusions dans les deux phases

Le bootstrap non paramétrique fournit les différences moyennes de coûts entre les deux phases et leur significativité.

Coût étudié	Différence de moyenne (« Après » - « Avant »)	IC à 95 %
Culot globulaire	236,39 €₀₄	[88,71;386,32]
Culot plaquettaire	24,02 €04	[-20,12; 69,62]
Plasma frais congelé	22,15 € ₀₄	[8,11; 36,46]
Albumine	8,69 €04	[-9,64; 29,30]
Total	293,10 € ₀₄	[109,47 ; 480,25]

Tableau 41 : Résultats du test de comparaison des coûts moyens dans les deux phases

Globalement, le coût total des transfusions par patient est plus élevé en phase « Après » qu'en phase « Avant », l'augmentation est de 293 €. Cette différence peut être imputée au coût des culots globulaires et à celui du plasma frais congelé, ces deux types de transfusions ayant été significativement plus souvent employés pour les patients de la phase « Après ». Ces résultats sont validés par le test non paramétrique de Mann-Whitney.

3. ESTIMATION DU COUT DE LA PRISE EN CHARGE EN REANIMATION OU A L'HOPITAL A TRAVERS LES INDICES THERAPEUTIQUES

3.1. Coûts en réanimation

3.1.1. Coûts médicaux directs

Les coûts médicaux directs sont estimés par l'équation de Chaix 62 :

Coûts
$$(\pounds_{96}) = 23\Omega_1 + 53\Omega_2 + 8\Omega_3 + 2352Kc + 96$$

Après conversion en FF₉₆ (1/10), prise en compte de l'inflation et capitalisation des coûts en euros 2004, les coûts moyens dans chacune des phases sont les suivants (calculés sur l'échantillon apparié):

Tableau 42 : Coûts médicaux moyen par patient dans chaque phase, équation de Chaix

Phase	Coût moyen (€ ₀₄)	Minimum	Maximum	Médiane
« Avant »	12 185,41	384,87	54 599,54	9 536,79
« Après »	19 518,79	1 774,38	76 639,21	17 818,96

Il semblerait donc que les coûts médicaux engendrés par la prise en charge des patients de phase « Après » sont supérieurs à ceux observés pour les patients recrutés en phase « Avant ».

Tableau 43 : Résultats du test de comparaison des coûts médicaux moyens dans les deux phases

Tests	Différence de moyenne (« Après » - « Avant »)	IC à 95 %
Coûts médicaux	7 342,96€₀₄	[6 391,37 ; 8 285,03]

Le test par la méthode de bootstrap n'est fondé sur aucune hypothèse paramétrique et conduit à un rejet de l'égalité du coût médical moyen par patient entre les deux phases. La différence moyenne est estimée à 7 343 €. De plus, le coût d'acquisition moyen de Xigris® étant de 6 717 € par patients inclus en phase « Après », le surcoût médical hors Xigris® engendré par ces mêmes patients peut être estimé à 626 €.

En revanche, les coûts médicaux directs ne sont pas supérieurs pour les patients sortis vivants du service de réanimation, comparés à ceux des patients décédés dans ce service. Ainsi, en moyenne, les survivants et les patients décédés ont coûté respectivement 16 213,33 € et 15 291,04 €. La différence de 922 € n'est pas significative (l'intervalle de confiance à 95 % obtenu par la méthode de bootstrap pour la différence de coûts moyenne entre les survivants et les décédés est [-200,21; 2008,84]).

3.1.2. Coûts totaux directs

L'équation choisie pour mesurer les coûts totaux directs en réanimation est la suivante⁶³:

Coûts directs (FF₉₃) =
$$-1772 + 11556.LS + 140.\Omega_{tot}$$

28. rue d'Assas – 75006 Paris – France Email: reesfrance@wanadoo.fr Site Internet: http://www.rees-france.com

102

Tableau 44 : Coûts directs moyens par patient dans chaque phase, équation de Sznajder

Phase	Coût moyen (€2004)	Minimum	Maximum	Médiane
« Avant »	13 693,87	841,58	139 878,01	9 489,11
« Après »	22 316,62	971,75	98 425,68	18 694,07

Tableau 45 : Résultats du test de comparaison des coûts directs dans les deux phases

Tests	Différence de moyenne (« Après » - « Avant »)	IC à 95 %
Coûts directs	8 618,97 € ₀₄	[6 873,03 ; 10 344,33]

Le coût direct en réanimation est donc significativement plus élevé pour les patients soignés par Xigris[®]. Le surcoût observé chez les patients de phase « Après » non lié au coût d'acquisition du Xigris[®] s'élève à 1 902 €.

Par ailleurs, il s'avère que les coûts directs sont plus élevés chez les patients sortis vivants de réanimation que chez les patients décédés (19 373,80 € contre 15 887,93 € respectivement). Par la méthode du bootstrap non paramétrique, la différence moyenne de coûts entre les survivants et les décédés vaut 3 480,41 €, avec un intervalle de confiance à 95 % de [1 628,89; 5 298,98]. L'équation donne une place importante à la durée du séjour en réanimation dans le calcul des coûts directs, il est donc naturel que les survivants, généralement restés plus longtemps en réanimation, coûtent plus cher que les patients décédés dans ce service.

3.2. Coûts hospitaliers

Les coûts complets d'hospitalisation sont estimés par le biais de l'équation suivante :

CC (FF₉₆) =
$$\beta_0 + \beta_1$$
.DSR + β_2 .DSR. $1_{DCR=1} + \beta_3$. $\Omega_{tot} + \beta_4$.(IGSII)² + β_5 . $1_{DCR=1}$

Tableau 46 : Coûts d'hospitalisation moyens par patient dans chaque phase, équation CUB Réa

Phase	Coût moyen (€2004)	Minimum	Maximum	Médiane
« Avant »	36 717,03	2 153,75	356 814,35	24 697,11
« Après »	47 870,09	2 529,15	373 080,17	36 792,96

Les coûts complets d'hospitalisation exprimés en euros 2004 sont donc de 36 717,03 € en phase « Avant » et de 47 870,09 € en phase « Après ». Le coût obtenu sur la phase « Avant » est comparable à ceux obtenus dans d'autres études sur le coût des patients souffrant de sepsis sévère, avant l'introduction de nouveaux traitements pour cette pathologie. L'étude de Brun-Buisson et al. ¹³ estime ainsi le coût total hospitalier des patients en sepsis sévère à 35 185 €.

Tableau 47 : Résultats du test de comparaison des coûts d'hospitalisation moyens dans les deux phases

Tests	Différence de moyenne (« Après » - « Avant »)	IC à 95 %
Coûts médicaux	11 156,95 €04	[6 600,68 ; 15 709,45]

D'après le test du bootstrap, la différence moyenne de 11 157 € par patient entre les deux phases est significative.

28, rue d'Assas – 75006 Paris – France

Tél. 33 (0)1 44 39 16 90 – Fax 33 (0)1 44 39 16 92

Email : reesfrance@wanadoo.fr

Site Internet : http://www.rees-france.com

En supposant à 50 000 le nombre de patients souffrant de sepsis sévère chaque année en France, le surcoût total hospitalier annuel, lié à l'utilisation du Xigris®, peut être estimé à 557 850 000 €.

PARTIE VII. CHARGE EN SOINS

Cette partie complète l'étude du critère de jugement principal par l'étude de la charge en soins des patients, non valorisée par des coûts. Nous commencerons par étudier si la prise en charge par Xigris[®] a une incidence sur la durée de séjour des patients, puis nous analyserons s'il existe des différences entre les deux phases au niveau des indices thérapeutiques (L'Omega de la CdAM et le thésaurus CCAM). A ce titre, l'étude des durées de séjour est primordiale : l'Omega dépendant de la durée de séjour, une différence au niveau de ce score entre les deux phases de l'étude pourrait n'être due qu'à une différence sur la durée de séjour. De même, le rallongement de la durée de certains actes du seul fait de la durée de séjour pourrait induire une différence entre les scores CCAM des deux phases de l'étude.

1. **ETUDE DES DUREES DE SEJOUR**

1.1. Durée de séjour en réanimation

La date de sortie de réanimation est manquante pour 6 patients. Pour quatre d'entre eux, la surveillance continue de réanimation est renseignée dans les actes CCAM. Cette valeur a donc été imputée pour remplacer la durée du séjour en réanimation. En revanche, pour deux autres patients (CANT002 et MBLA032), les informations permettant d'évaluer la durée du séjour ne sont pas toutes concordantes (certaines dates de fin d'administration de médicament peuvent concerner le séjour hospitalier dans son ensemble et pas seulement le séjour en réanimation). Nous devons donc éliminer ces deux patients de cette analyse (un dans chaque phase).

Nous cherchons essentiellement les déterminants du séjour en réanimation, en particulier, nous aimerions savoir si le traitement par Xigris[®] augmente la durée du séjour.

L'analyse brute de l'échantillon apparié sur son PS donne les résultats suivants :

Tableau 48 : Durée moyenne du séjour en réanimation en fonction du traitement reçu

Phase	N	Durée moyenne	Médiane	Minimum	Maximum	p-value
« Avant »	419	21,27 jours	15	1	257	0,0018
« Après »	419	24,42 jours	17	1	208	0,0018

Sans ajustement sur de potentielles variables de confusion, les patients traités par Xigris[®] sont restés significativement plus longtemps en réanimation que les autres patients (test non paramétrique de Mann-Whitney).

Cette variable est visiblement dissymétrique. Il faut donc employer un modèle adapté à ce type de données. La transformation logarithmique fait partie des outils utilisés pour tenir compte de cette caractéristique. Une analyse de la variance sur la transformation logarithmique de la durée du séjour a été réalisée. D'autre part, afin d'éliminer au mieux les biais de sélection résiduels (suite à l'appariement), nous avons intégré les deux variables dont les distributions sont significativement différentes dans les deux phases, à savoir, le fait qu'un patient soit ventilé à son entrée dans l'étude (PaO2 = NA) et l'indicatrice des patients âgés de 80 ans et plus. Les résultats obtenus sont donnés dans le tableau qui suit.

28. rue d'Assas – 75006 Paris – France Email: reesfrance@wanadoo.fr

Tableau 49 : Résultats des modélisations du logarithme de la durée, avec et sans prise en compte de l'effet centre

Variable	Sans effets a	Sans effets aléatoires		aléatoires
	β	p-value	β	p-value
Intercept	0,4169498789	0,3130	0,7999	0,0444
Phase (« Après » vs « Avant »)	0,1454450402	0,0263	0,1590	0,0139
Poids	0,0073428491	0,0001	0,007319	< 0,0001
IGS II entrée en réanimation	-0,0100635228	< 0,0001	-0,01011	< 0,0001
Maladie hématologique maligne	0,6639200900	0,0037	0,5262	0,0117
(non vs oui)				
Site d'infection endo-	0,6482352575	0,0096	0,4834	0,0483
cardiovasculaire (non vs oui)				
Site d'infection pulmonaire (non vs	-0,2388113824	0,0005	-0,2585	0,0001
oui)				
Patient ventilé (non vs oui)	0,9479176254	< 0,0001	0,8634	< 0,0001
Décédé en réanimation (non vs oui)	0,5074973851	< 0,0001	0,5305	< 0,0001

Si l'effet centre est pris en compte en ajoutant un effet aléatoire sur la constante du modèle, des résultats similaires sont obtenus. Par ailleurs, cet effet ne semble pas jouer sur les durées de séjour (p = 0.4755).

Tableau 50 : Tableau récapitulatif - facteurs explicatifs de la durée de séjour en réanimation

Effet positif sur la durée du séjour	Effet négatif sur la durée du séjour
Phase « Après » (0,0263)	Score IGS à l'entrée en réanimation (< 0,0001)
Poids du patient (0,0001)	Maladie hématologique maligne (0,0037)
Infection pulmonaire (0,0005)	Infection endocardiovasculaire (0,0096)
	Patient ventilé (< 0,0001)
	Patient décédé en réanimation (< 0,0001)

Le modèle confirme donc le rôle de la phase de recrutement dans la durée des séjours en réanimation, plus longs pour les patients soignés par Xigris[®]. De plus, les malades les plus graves (ayant un IGS élevé, souffrant d'une maladie hématologique maligne, d'une infection endocardiovasculaire ou ventilés dès leur entrée dans l'étude) auront tendance à rester moins longtemps que les autres en réanimation, de même que les patients qui décèdent dans ce service. Au contraire, les patients à fort poids ou souffrant d'une infection pulmonaire resteront plus longtemps dans ce service.

1.2. Durée de séjour à l'hôpital

La date de sortie d'hôpital est manquante pour 35 patients parmi l'échantillon initial. Sur l'échantillon apparié, ce chiffre est de 27. Notre analyse portera donc sur les 813 patients appariés dont la sortie d'hôpital est connue.

L'analyse brute des durées de séjour hospitalières donne les résultats suivants :

Tableau 51 : Durée moyenne du séjour à l'hôpital en fonction du traitement reçu

Phase	N	Durée moyenne	Médiane	Minimum	Maximum	p-value
« Avant »	415	37,89 jours	27	1	386	0,0905
« Après »	398	40,37 jours	30	1	252	0,0905

28, rue d'Assas – 75006 Paris – France Email : reesfrance@wanadoo.fr

Les durées de séjour hospitalières sont donc très dispersées. Toutefois, même si les patients soignés par Xigris[®] sont restés environ trois jours de plus à l'hôpital, cette durée supplémentaire ne peut être considérée comme significative (test de Mann-Whitney).

De la même manière que pour les durées de séjour en réanimation, nous envisageons une analyse multivariée modélisant le logarithme de la durée de séjour à l'hôpital en fonction de divers paramètres.

Tableau 52 : Résultats des modélisations du logarithme de la durée, avec et sans prise en compte de l'effet centre

Variable	Sans effets aléatoires		Avec effets aléatoires		
	β	p-value	β	p-value	
Intercept	2,679450636	< 0,0001	2,6933	< 0,0001	
Sexe (F vs M)	-0,137733694	0,0452	-0,1493	0,0256	
Age	0,008464357	0,0004	0,01037	< 0,0001	
IGS II entrée en réanimation	-0,010734256	< 0,0001	-0,01179	< 0,0001	
Mode d'entrée en réanimation	0,312399625	0,0001	0,3159	< 0,0001	
(mutation vs urgences)					
Mode d'entrée en réanimation	0,132969318	0,2901	0,1155	0,3466	
(SAMU primaire vs urgences)					
Mode d'entrée en réanimation	0,169792650	0,0745	0,1618	0,0799	
(SAMU secondaire vs urgences)					
Maladie hématologique maligne	0,508224376	0,0300	0,4437	0,0348	
(non vs oui)					
Site d'infection cathéter central	-0,787338061	0,0003	-0,7826	0,0003	
(non vs oui)					
Site d'infection intra-abdominale	-0,209095642	0,0166	-0,1812	0,0336	
(non vs oui)					
Site d'infection pulmonaire	-0,167754548	0,0348	-0,1685	0,0297	
(non vs oui)					
Patient ventilé (non vs oui)	0,552291178	0,0002	0,5105	0,0003	
Décédé à l'hôpital (non vs oui)	0,909281355	< 0,0001	0,9112	< 0,0001	

Que l'on tienne compte ou non de l'effet centre, les effets des divers facteurs explicatifs restent les mêmes. En particulier, la phase de traitement n'a pas d'impact significatif sur la durée du séjour à l'hôpital (p = 11,06 % et p = 14,02 % respectivement sans et avec prise en compte de l'effet centre). Par ailleurs, l'effet centre paraît négligeable (p = 13,52 %).

Les caractéristiques influençant positivement la durée du séjour à l'hôpital sont donc les suivantes :

- L'âge : les patients les plus âgés restent plus longtemps à l'hôpital
- L'entrée en réanimation par transfert interne (mutation) par rapport à une entrée par les urgences
- L'entrée en réanimation par SAMU primaire par rapport à une entrée par les urgences
- L'entrée en réanimation par transfert externe (SAMU secondaire) par rapport à une entrée par les urgences
- Une infection du cathéter central
- Une infection intra-abdominale
- Une infection pulmonaire

En revanche, les caractéristiques qui suivent tendent à diminuer la durée du séjour hospitalier:

- Le sexe : les femmes restent moins longtemps que les hommes
- L'IGS II à l'entrée en réanimation : plus il est élevé, plus le séjour sera court
- La ventilation dès l'entrée dans l'étude
- Le décès à l'hôpital

APPROCHE CCAM: LES POINTS W ET LES ICR 2.

2.1. Valorisation du travail médical

Le travail médical peut être valorisé à travers un indicateur de difficulté. Après hiérarchisation de tous les actes médicaux, un score est attribué à chacun, en dehors de toute considération financière : c'est le point travail W. Ce score possède quatre composantes : le stress, la durée de l'acte, la technicité et l'effort mental.

Les étapes suivantes ont été suivies pour évaluer la difficulté de la prise en charge associée à chaque patient:

- Le nombre de points W d'un acte donné a été multiplié par le nombre de jours ou le nombre de réalisations de l'acte pour chaque patient. Pour chaque acte, nous disposons donc d'un nombre de points W cumulés ;
- Pour chaque patient, ce nombre cumulé a été sommé sur tous les actes pratiqués. Par patient, nous disposons donc du nombre de points W correspondant à l'ensemble de sa prise en charge.

La difficulté liée à la prise en charge des patients semble différente selon la phase de recrutement. Sur l'échantillon apparié, nous obtenons les résultats suivants :

Tableau 53 : Nombre de points W par patients selon la phase de recrutement

Phase	Nombre moyen de points W	Médiane des points W	Cumul minimum des points W	Cumul maximum des points W
« Avant »	4 818,08	3 561,00	0	23 005
« Après »	5 541,90	4 230,00	186	40 154

Un patient recruté avant la mise sur le marché de Xigris® n'a bénéficié d'aucun acte référencé dans le thésaurus PREMISS, aucun point travail ne lui est donc attribué. En moyenne, la difficulté associée à la prise en charge des patients en phase « Après » est supérieure à celle des patients en phase « Avant ».

Tableau 54 : Résultat du test de comparaison des moyennes en points W entre les deux phases, par un bootstrap non paramétrique

Tests	Différence de moyenne (« Après » - « Avant »)	IC à 95 %
Différence en points W cumulés entre les phases	721,89	[227,84 ; 1226,47]

Le nombre de points travail cumulés est significativement supérieur pour les patients de la phase « Après ». Ce résultat est confirmé par le test de Mann-Whitney.

28, rue d'Assas – 75006 Paris – France Tél. 33 (0)1 44 39 16 90 – Fax 33 (0)1 44 39 16 92 Email: reesfrance@wanadoo.fr Site Internet: http://www.rees-france.com

Il peut avoir deux origines possibles. Soit les patients soignés par Xigris® ont bénéficié d'actes plus techniques et plus difficiles à réaliser, soit ils ont bénéficié des mêmes actes que les patients recrutés en phase « Avant », mais un plus grand nombre de fois ou pendant plus longtemps que ces derniers. Pour statuer entre les deux hypothèses, une analyse multivariée a été menée, avec en variables explicatives la phase de recrutement et la durée du séjour en réanimation. L'effet centre a été pris en compte, même s'il n'a pas été mesuré individuellement : la procédure SURVEYREG de SAS® estime les coefficients par un modèle linéaire et modifie la variance des estimateurs en fonction de la variation des paramètres d'un centre à l'autre.

Tableau 55 : Modélisation du nombre de points W en fonction de la phase de recrutement et de la durée de séjour

Variable	β	p-value
Intercept	2234,67394	< 0,0001
Phase («Après » vs « Avant »)	283,86622	0,2362
Durée du séjour en réanimation	137,75159	< 0,0001

Le modèle obtenu montre que la durée du séjour en réanimation est le principal facteur influençant le nombre de points W cumulés par patient (p <0,0001). En revanche, une fois cet effet pris en compte, l'effet de la phase de recrutement n'est plus significatif (p = 0.2262). Autrement dit, une fois que l'on tient compte du fait que les patients recrutés en phase « Après » sont restés plus longtemps en réanimation, la phase de recrutement en elle-même ne joue plus sur la difficulté globale de la prise en charge des patients.

2.2. Calcul des ICR

Les indices de coût relatif (ICR) ont été élaborés dans le cadre du PMSI du secteur MCO comme l'un des outils de calcul des coûts moyens par GHM. L'ICR est la clé de répartition permettant d'affecter à chaque séjour hospitalier une partie des coûts totaux annuels des blocs médicotechniques, en fonction des actes réalisés. Les ICR ne sont pas une mesure absolue du coût d'un acte. Ils représentent « la plus grande partie » des coûts directs. On prend en effet en compte les coûts en personnel médical (IAM), en personnel soignant (IAS) et en matériel, ainsi que quelques consommables coûteux et ceux d'imagerie (ICRM). Sont exclus la plus grande partie des consommables, les prothèses et les coûts hors présence du patient dans la salle, coût d'organisation, de secrétariat et de nettoyage par exemple.

En procédant de la même manière que pour les points W, les points ICR ont été cumulés par acte et par patient.

Tableau 56 : Nombre de points ICR par patients selon la phase de recrutement

Phase	Nombre moyen d'ICR	Médiane des ICR	Cumul minimum des ICR	Cumul maximum des ICR
« Avant »	2 429,85	1 752,50	0	12 810
« Après »	2 862,52	2 125,00	152	18 040

La prise en charge des patients soignés par Xigris® semble plus lourde. Une différence de moyenne d'environ 400 points ICR peut-elle être considérée comme significative ?

28, rue d'Assas – 75006 Paris – France Tél. 33 (0)1 44 39 16 90 – Fax 33 (0)1 44 39 16 92 Email: reesfrance@wanadoo.fr Site Internet: http://www.rees-france.com

108

109

Les résultats du test présenté dans le Tableau 57 montrent que, sans ajustement sur la durée du séjour, les patients de la phase « Après » demande une prise en charge plus lourde que les patients de la phase « Avant ».

Tableau 57: Résultat du test de comparaison des moyennes en points ICR entre les deux phases, par un bootstrap non paramétrique

Tests	Différence de moyenne (« Après » - « Avant »)	IC à 95 %
Différence en points ICR cumulés entre les phases	421,46	[186,92;662,50]

Un ajustement sur la durée de séjour, avec prise en compte du « clustering » des patients au sein des unités de réanimation, montre que la détermination du nombre de points ICR par patient est essentiellement due à la durée du séjour (p < 0,0001). Au seuil de 5 %, la phase de recrutement s'avère également significative (p = 0,0479). La prise en charge des patients de phase « Après » a donc été plus lourde, indépendamment de la durée de séjour.

Tableau 58 : Modélisation du nombre de points ICR en fonction de la phase de recrutement et de la durée de séjour

Variable	β	p-value
Intercept	1083,75574	< 0,0001
Phase («Après » vs « Avant »)	216,10292	0,0479
Durée du séjour en réanimation	64,31856	< 0,0001

3. APPROCHE CDAM: LE SCORE OMEGA

3.1. Corrections apportées au score Oméga

L'étude approfondie de la cohérence interne des données, notamment au niveau du champ Oméga, révèle une hétérogénéité du remplissage des centres investigateurs dans un cas précis. D'après le protocole initial, tous les actes réalisés pendant le séjour en réanimation du patient devaient censés être renseignés dans leur totalité. Or, certains centres n'ont renseigné les actes que pendant la durée du sepsis sévère. Les deux comportements observés sont les suivants :

- La majorité des centres ont complété les actes pendant toute la durée du séjour en réanimation, quelle que soit la date de fin de sepsis :
- Une minorité ne les a complétés que pendant la durée du sepsis, même si le séjour en réanimation s'est prolongé après la fin du sepsis.

Cette hétérogénéité du remplissage est dommageable, dans la mesure où le séjour d'intérêt est le séjour en réanimation dans sa totalité. Ce phénomène minoritaire est repérable en comparant la durée de surveillance continue de réanimation documentée dans le champ Oméga à celle calculée à partir des dates d'admission et de sortie de réanimation et du statut du patient à cette sortie. Ainsi, la surveillance continue de réanimation s'obtient :

- en soustrayant la date de sortie de réanimation à la date d'entrée et en ajoutant la valeur un pour tous les patients restés une seule journée en réanimation ou décédés en réanimation,
- en soustrayant simplement la date de sortie de réanimation à la date d'entrée pour tous les autres patients.

Email: reesfrance@wanadoo.fr Site Internet: http://www.rees-france.com Nous appelons D179 la variable renseignée par les centres investigateurs pour chaque patient et Surv la variable que nous calculons à partir des dates. Les différents cas rencontrés dans la base sont les suivants :

Tableau 59 : Répartition des patients en fonction du positionnement respectif des variables D179 et Surv

Cas observés	Fréquence	Pourcentage	Différence minimale	Différence maximale
D179 < Surv	235	21,46 %	1 jour	86 jours
D179 = Surv	436	39,82 %	-	-
D179 > Surv	417	38,08 %	1 jour	33 jours
Surv manquante	7	0,64 %	-	-

Les patients qui posent problème sont ceux pour lesquels il est vraisemblable que les actes n'aient pas été renseignés sur la totalité du séjour en réanimation, mais seulement sur un sous-ensemble de celui-ci (D179 < Surv). Nous constatons ainsi que, en moyenne, leur score Oméga est plus grand que celui des deux autres groupes, sauf en raisonnant à durée de séjour en réanimation comparable.

Tableau 60 : Comparaisons brute et ajustée des scores Oméga moyens dans les différents groupes

Cas observé	Score Oméga moyen	Score Oméga moyen, ajusté sur la durée de réanimation ^{xi}	Surv moyenne
D179 < Surv	421,74	335,79	28,57
D179 = Surv	336,69	384,59	18,21
D179 > Surv	375,89	372,77	22,04

Les patients pour qui D179 < Surv sont restés significativement plus longtemps en réanimation que les patients pour qui D179 = Surv (p < 0,0001, test de Mann-Whitney), ce qui explique pourquoi ils possèdent un score Oméga moyen significativement supérieur également (p = 0,0041, test de Mann-Whitney). Toutefois, si l'on raisonne à durées de séjour en réanimation comparables, leur score Oméga est cette fois inférieur (p = 0,0017, test de Mann-Whitney). Ce phénomène est probablement lié au fait que les actes réalisés pendant la réanimation n'aient pas tous été renseignés sur l'ensemble du séjour, entraînant une sous-estimation du score.

Il faut donc chercher à harmoniser le score Oméga pour tous les patients avant de comparer la charge de travail dans les deux phases de traitement. Pour ce faire, un nouveau score Oméga a été calculé pour les patients chez qui ce score paraît sous-estimé. Plusieurs méthodes ont été mises en œuvre. Elles sont présentées en annexe 4.5.

3.2. Etude de la charge en soins à travers le score Oméga

La proportion de patients ayant un score Oméga modifié est équivalente dans les deux phases de recrutement (22,38 % en phase « Avant », contre 23,33 % en phase « Après », p = 0,9012, test du Chi²). Les modifications opérées n'auront donc pas d'effet sur la relation entre le score Oméga et la phase de recrutement.

Tél. 33 (0)1 44 39 16 90 – Fax 33 (0)1 44 39 16 92 Site Internet : http://www.rees-france.com

28, rue d'Assas – 75006 Paris – France Email : reesfrance@wanadoo.fr

110

xi Ce score correspond à l'Oméga moyen prédit par le modèle de régression linéaire ayant pour facteurs explicatifs la surveillance continue de réanimation et le positionnement relatif de D179 par rapport à Surv. Il s'obtient grâce à l'instruction « Ismeans » de la procédure GLM de SAS[©].

La distribution des scores Oméga est très étalée. Sur les 840 patients appariés, la moyenne est à 399,72, avec une médiane à 275. Le minimum observé est de 15, le maximum est de 3275.

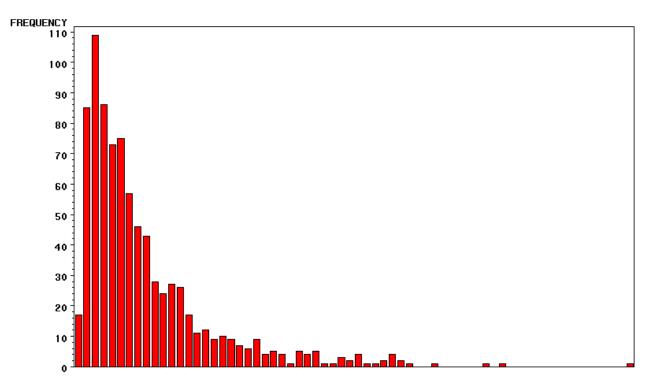


Figure 35 : Distribution du score Oméga total

La répartition des scores Oméga dans les deux phases de recrutement est donnée dans le Tableau 61. En moyenne, les patients de la phase « Après » ont bénéficié d'une prise en charge plus complexe, leur score Oméga moyen atteignant 426,60, contre 372,84 pour les patients de la phase « Avant ».

Tableau 61 : Score Oméga moyen dans les deux phases de recrutement Phase Médiane **Minimum** Maximum Movenne « Avant » 372,84 257,50 16 3275

15

302,00

Toutefois, ce résultat est à prendre avec précaution. En effet, la durée du séjour en réanimation entre en ligne de compte dans le calcul du score Oméga (à travers le nombre de jours de surveillance continue de réanimation) et est liée à la phase de recrutement (cf. Partie VII.1.1). D'autre part, d'autres facteurs que la phase de recrutement peuvent influencer la complexité de la prise en charge. Un modèle de régression linaire a donc été mis en œuvre. Le logarithme du score total a été privilégié pour tenir compte de la distribution non normale de ce dernier. De plus, afin d'obtenir l'effet de la phase de recrutement ajusté sur la durée de séjour, le score associé à la surveillance continue de réanimation dans l'Oméga total a été soustrait (la surveillance continue de réanimation peut donc être insérée dans le modèle prédictif, aux côtés de la phase de recrutement). Enfin, le même modèle a ensuite été estimé en tenant compte de l'effet centre.

« Après »

426,60

Site Internet: http://www.rees-france.com

2471

Tableau 62 : Résultats des modélisations du logarithme du score Oméga (diminué du sous-score associé à la surveillance continue de réanimation), avec et sans prise en compte de l'effet centre

Variable	Sans effets	aléatoires	Avec effets aléatoires		
	β	p-value	β	p-value	
Intercept	4,623744074	< 0,0001	4,6241	< 0,0001	
Phase (« Après » vs « Avant »)	0,089193029	0,0354	0,1005	0,0156	
Poids	0,003488143	0,0044	0,003773	0,0014	
Mode d'entrée en réanimation	0,087832268	0,0926	0,06582	0,1915	
(mutation vs urgences)					
Mode d'entrée en réanimation	-0,089761839	0,2702	-0,09131	0,2447	
(SAMU primaire vs urgences)					
Mode d'entrée en réanimation	0,173569812	0,0047	0,1657	0,0045	
(SAMU secondaire vs urgences)					
Site d'infection intra-abdominale	-0,154838859	0,0082	-0,1385	0,0144	
(non vs oui)					
Site d'infection plaies opératoires	-0,576130107	0,0012	-0,6168	<0,0001	
(non vs oui)					
Site d'infection pulmonaire	-0,222709989	< 0,0001	-0,2091	< 0,0001	
(non vs oui)					
Site d'infection des tissus mous	-0,225159803	0,0173	-0,2425	0,0068	
(non vs oui)					
Patient ventilé (non vs oui)	0,938871719	< 0,0001	0,9517	<0,0001	
Surveillance continue de réanimation	0,024736990	< 0,0001	0,02565	< 0,0001	

Il s'avère que la phase de recrutement possède un effet non négligeable sur le score Oméga (déduit du sous-score associé à la surveillance continue de réanimation). Ainsi, les patients inclus en phase « Avant » ont en moyenne un score Oméga inférieur à celui des patients inclus en phase « Après ». Par ailleurs, les facteurs jouant un rôle positif sur la valeur du score Oméga sont le poids, la surveillance continue de réanimation et les infections intra-abdominale, pulmonaire, des plaies opératoires et des tissus mous. En revanche, le facteur ayant tendance à diminuer le score Oméga en moyenne est le fait d'être ventilé à l'entrée dans l'étude. Par ailleurs, les patients entrés en réanimation par transfert externe (SAMU secondaire) ont un score Oméga plus élevé que les patients entrés par les urgences.

L'absence d'effet centre est rejetée (p = 0,0016). Les résultats sont très proches du modèle sans effet aléatoire.

Il faut donc retenir que la phase de recrutement joue un rôle sur la complexité des soins reçus, indépendamment de la durée du séjour. Les patients soignés par Xigris[®] nécessitent une prise en charge plus lourde pour leur traitement du sepsis sévère.

PARTIE VIII.EFFICACITE ET TOLERANCE

Nous analyserons dans cette partie les critères cliniques d'efficacité (Chapitres 1 et 2) et de tolérance. L'efficacité sera mesurée par le biais de la mortalité (en étudiant l'état du patient à 28 jours), la tolérance par le biais des épisodes hémorragiques. Nous distinguerons pour l'efficacité entre les résultats portant sur l'échantillon non apparié et ceux portant sur l'échantillon apparié afin de juger de l'impact de notre méthode de réduction des biais de recrutement par PS (voir Partie II.2.4).

1. MORTALITE: ANALYSE SUR L'ECHANTILLON NON APPARIE

1.1. Démarche d'analyse

Nous allons dans un premier temps travailler sur l'échantillon total de 1096 patients. Comme il en a déjà été fait état dans la partie sur les biais de recrutement (Partie II.2.4), l'échantillon n'est pas équilibré sur les caractéristiques initiales entre les deux phases de traitement. Ainsi, pour chacun des critères d'efficacité analysés (l'état à J28 et la survie, à 28 jours et totale), nous commencerons par décrire l'effet brut de la phase puis nous tenterons d'ajuster sur les variables déséquilibrées (l'âge, la pression partielle en O₂, le score de McCabe, le score de Glasgow, la diurèse...) entre les deux phases.

Les covariables déséquilibrées dans les deux phases de recrutement sont insérées dans le modèle au fur et à mesure, dans l'ordre décroissant des différences standardisées (se reporter à la Figure 16 pour la représentation graphique des déséquilibres entre les deux phases).

Variable	VA Diff. Stand.*	Variable	VA Diff. Stand.
Age	36,2 %	Urée	14,7 %
PaO ₂	28,7 %	Bicarbonatémie	14,1 %
McCabe	22,4 %	Mode Entrée Réa	13,7 %
Sc. Glasgow	21,4 %	Site Inf. Tractus Ur.	13,6 %
Délai Réa Hôp.	20,3 %	Prothrombine	12,8 %
Site Inf. Neuro.	18,7 %	Cancer Méta.	11,6 %
Diurèse	15,9 %	Nb. Défaillances	11,3 %
Bilirubine	15,6 %	Créatinine	11,2 %
Site Inf. Endo-Card.	15,4 %	Insuffisance Rénale	11,2 %
Fréq. Cardiaque	15,1 %	Site Inf Tissus Mous	10,4 %

Tableau 63: Variables avec déséquilibre > 10 % dans l'échantillon initial

Sur l'échantillon initial, l'ordre est le suivant (Tableau 63) : l'âge, la pression partielle en oxygène, le score de Mc Cabe, le score de Glasgow, le délai entre l'entrée à l'hôpital et l'admission en réanimation, la fréquence cardiaque, la diurèse, la bilirubine, l'infection du site endo-cardiovasculaire, l'urée, la bicarbonatémie, le mode d'entrée en réanimation, etc.

Lorsqu'un découpage en classes ou un regroupement de modalités est nécessaire, il est tenu compte de la relation entre la variable et la probabilité de décès. Par exemple, la probabilité de décès mesurée à travers le score LODS n'est pas linéaire avec la diurèse :

28. rue d'Assas – 75006 Paris – France Tél. 33 (0)1 44 39 16 90 – Fax 33 (0)1 44 39 16 92 Email: reesfrance@wanadoo.fr Site Internet: http://www.rees-france.com

113

^{*} VA Diff. Stand. : valeur absolue de la différence standardisée

Tableau 64 : Lien entre la diurèse et le score LODS

Diurèse (L/jour)	Sous score LODS
[0 - 0,5[[0,5 - 0,75[[0,75 - 10[5
[0,5 - 0,75[3
[0,75 - 10[0
[10 - +∞[3

Dans ce cas précis, il ne serait pas approprié de regrouper les trois dernières modalités ensemble, car on perdrait l'information que la classe [0,75 - 10] représente les cas normaux. En revanche, un regroupement des deux premières et de la dernière modalité est envisageable, car au sein de ces deux nouvelles modalités, le lien avec la mortalité est linéaire (respectivement décroissant et croissant).

Pour la modélisation, nous procédons à une procédure de sélection « Forward » : nous commencerons par le modèle le plus simple (avec la phase de l'étude comme seule variable explicative) pour aller vers un modèle plus complexe en ajoutant, par valeur absolue de différence standardisée décroissante, toutes les variables. Celles-ci ne seront conservées dans le modèle que si elles sont significatives au seuil de 5 %. Lorsque l'on peut ajouter la variable dans le modèle de plusieurs manières différentes (en tant que variable quantitative ou qualitative, avec plusieurs regroupements possibles des modalités), on sélectionne le modèle aboutissant au BIC (Bayesian Information Criterion) le plus faible parmi ceux où la variable entrée reste significative.

Dans un premier temps, la sélection des variables se fait à l'aide d'un modèle de régression logistique classique, ne prenant pas en compte l'effet du centre investigateur. En effet, ce modèle produit les résultats les plus consistants. Une fois le modèle final sélectionné, on intègre alors l'effet centre sous forme d'effet aléatoire (voir Partie II.2.3).

1.2. Mortalité à J28 : effet de la phase, non ajusté

Tableau 65 : État à J28 et phase de recrutement

	Vivant	Décédé	Total
Phase « Avant »	304	199 (39,56 %)	503
Phase « Après »	378	196 (34,15 %)	574
Total	682	395 (36,68 %)	1077

La différence absolue de mortalité vaut 5,41 %. L'odds ratio correspondant est de 1,26. La différence de mortalité n'est pas significative (p = 0,0655, test exact de Fisher). En tenant compte de l'effet centre, l'odds ratio est à présent de 1,27 et la différence de mortalité n'est toujours pas significative (p = 0.0676).

1.3. Analyse multivariée

Le modèle retenu comporte, en plus de la phase, 8 variables explicatives. Le Tableau 66 résume l'effet de chacune des variables explicatives sur la mortalité à J28. Notons que l'on travaille non plus sur 1096 patients, mais sur 916 : 180 (16 % de l'échantillon !) patients ont été supprimés de l'analyse du fait des données manquantes.

28, rue d'Assas – 75006 Paris – France Tél. 33 (0)1 44 39 16 90 – Fax 33 (0)1 44 39 16 92 Email: reesfrance@wanadoo.fr Site Internet: http://www.rees-france.com

Les modèles avec et sans effets aléatoires fournissent des estimations comparables, ce qui tendrait à valider le modèle à effets aléatoires. Curieusement, dans les deux modèles, le fait de présenter une créatininémie inférieure à 105 µmol.L⁻¹ est un facteur de risque (L'OR associé à cette catégorie est de 0,58 dans le modèle sans effets aléatoires). Ceci ne se retrouve pas dans les données brutes, où les patients avec les créatininémies les plus extrêmes ont plus de chances d'être décédés à J28 (39 % pour les créatininémies ≥ 141 contre 34 % pour celles < 105 µmol.L⁻¹). De même, alors que les valeurs normales de Natrémie sont celles comprises entre 125 et 144 mEq.L⁻¹, ce sont les patients avec des dosages < 125 mEq.L⁻¹ qui sont le moins à risque de décéder dans le modèle. Cette tendance se retrouve dans les données brutes (33 %, 36 % et 45 % de décès à J28 pour les patients avec une natrémie inférieure à 125, entre 125 et 144 et supérieure à 144 mEq.L⁻¹ respectivement).

Variable	Sans effets	aléatoires	Avec effets aléatoires		
	β	p-value	β	p-value	
Intercept	4.031509	2.46e-10	4.153226	< 0.0001	
Phase (« Après » vs « Avant »)	0.090094	0.570485	0.066614	0.6875	
Âge	-0.013262	0.012714	-0.012811	0.0168	
McCabe*	-0.800552	2.76e-06	-0.823784	< 0.0001	
Diurèse ($\geq 0.5 \text{ vs} < 0.5$)	0.910485	1.33e-06	0.970383	< 0.0001	
Bilirubine (≥34.2 vs <34.2)	-0.670585	0.000474	-0.634664	0.0011	
Créatinine (<105 vs ≥105)	-0.541495	0.005276	-0.507336	0.0095	
Natrémie ([125-144] vs <125)	-0.746170	0.045453	-0.724962	0.0522	
Natrémie (≥125 vs <125)	-1.160866	0.007609	-1.112276	0.0111	
IGS entrée Réa	-0.030437	4.79e-09	-0.033084	< 0.0001	
Site Inf Pulmo (oui vs non)	-0.500920	0.001633	-0.554882	0.0008	

Tableau 66 : Effet de la phase sur l'état à J28 ajusté sur les caractéristiques initiales

L'OR associé à la phase de traitement est de 1,26 dans l'analyse brute (Tableau 65), de 1,09 dans l'analyse multivariée sans effets aléatoires et de 1,07 dans l'analyse multivariée avec effets aléatoires. Notons qu'il était de 1,42 (voir Partie II.1.5.3 pour les taux de mortalité) dans l'essai PROWESS parmi les patients avec défaillances d'organe multiples.

2. MORTALITE: ANALYSE SUR L'ECHANTILLON APPARIE

L'analyse sur l'échantillon initial demande de nombreux ajustements pour évaluer l'effet propre de la phase de recrutement sur la probabilité de décès à 28 jours, du fait des déséquilibres de certaines caractéristiques initiales entre les deux phases. L'appariement sur les scores de propension permet d'éviter ces ajustements et de se concentrer sur l'effet de la phase. La partie qui suit a donc pour objectif de renouveler les analyses précédentes, non plus sur l'échantillon initial, mais sur l'échantillon apparié.

Néanmoins, l'appariement est censé réduire le biais de recrutement et non le supprimer totalement. Nous tenterons donc d'estimer également des modèles multivariés selon les méthodes présentées en Partie VIII.1.1. Les 20 variables les plus déséquilibrées dans l'échantillon apparié sont les suivantes (notons que l'âge, en tant que variable continue, n'est pas détecté comme déséquilibré entre les deux phases, avec une différence standardisée de -5,1 %):

st : présence de maladie mortelle à court ou long terme, oui versus non

Variable	VA Diff. Stand.	Variable	VA Diff. Stand.
PaO ₂	10,5 %	Site Inf. Tractus Ur.	6,7 %
Site Inf. Endo-Card.	9,6 %	Frequence Cardiaque	6,7 %
Diurèse	9,3 %	VIH+	6,5 %
McCabe	8,6 %	Cancer Méta.	6,2 %
Choc septique	8,2 %	Température	6,0 %
Nb. Défaillances	7,0 %	Site Plaies Opér.	5,9 %
Sc. Glasgow	7,0 %	Mode entrée Réa	5,8 %
PAS	6,9 %	Poids	5,6 %
Type de Séjour	6,9 %	Site Inf Tissus Mous	5,5 %
Sexe	6,8 %	Globules blancs	5,4 %

Tableau 67 : Variables les plus déséquilibrées dans l'échantillon apparié sur son PS

La comparaison du Tableau 67 et du Tableau 63 est rassurante : on est passé de 20 variables (sur 48 caractéristiques initiales) pour lesquelles le déséquilibre dépassait les 10 % en différence standardisée sur l'échantillon initial à une seule sur l'échantillon apparié.

2.1. Mortalité à 28 jours : Analyse brute

Etudions tout d'abord la mortalité à 28 jours de manière brute. La première remarque que nous pouvons formuler est que l'état à 28 jours est plus souvent indéfini en phase « Après » qu'en phase « Avant », ce qui peut traduire une sortie plus précoce de l'hôpital des patients soignés par Xigris[®].

I	abl	eau	68	<i>:</i>	Etat	à J 28	et	phase	e de	recrutement	-	échantillon apparié	

	Vivant	Décédé	Total
Phase « Avant »	260	155(37,35 %)	415
Phase « Après »	271	140(34,06 %)	411
Total	531	295(35,71 %)	826

La sélection de patients comparables a surtout eu pour effet de diminuer la mortalité à J28 des patients de la phase « Avant » (qui était de 39,56 % dans le Tableau 65 relatif à l'analyse sans appariement préalable). La différence absolue de mortalité est de 3,29 %, diminuée par rapport à celle observée sur l'échantillon total (5,41 %). L'Odds-Ratio correspondant est de 1,15 contre 1,26 dans l'échantillon total. Comme c'était le cas dans l'échantillon total, la différence de mortalité n'est pas statistiquement significative (p = 34,54 %, test exact de Fisher).

La prise en compte de l'effet centre ne modifie pas la conclusion : l'odds ratio estimé est de 1,14, avec une p-value à 37,79 %.

2.2. Analyse multivariée

L'analyse sur l'échantillon initial conservait 8 variables explicatives (Tableau 66), en plus de la phase de l'étude. La même procédure d'estimation sur l'échantillon apparié ne réduit que de peu le nombre de variables explicatives, puisque le modèle retenu en comporte 7. Les variables communes aux deux modèles sont la diurèse, l'indice de McCabe, l'âge, la bilirubine et l'IGS II à l'entrée en réanimation. Le modèle sur l'échantillon apparié est moins surprenant que celui sur l'échantillon initial : pour chaque variable, les effets attendus *a priori* sur la mortalité se retrouvent dans les coefficients.

28, rue d'Assas – 75006 Paris – France

Tél. 33 (0)1 44 39 16 90 – Fax 33 (0)1 44 39 16 92

Email : reesfrance@wanadoo.fr

Site Internet : http://www.rees-france.com

Ainsi, le risque de décès est décroissant avec la pression partielle en oxygène, croît avec l'indice de McCabe... La seule curiosité réside dans l'effet de la phase de traitement : si, avec ou sans effets aléatoires, la phase n'est pas significative, l'OR associé à celle-ci passe de 1,17 sans prise en compte de l'effet centre à 1,06 dans le modèle avec effets aléatoires (cet OR étant proche de celui du modèle estimé sur l'échantillon complet). Si le phénomène s'était retrouvé avec la même amplitude dans l'échantillon complet, on aurait pu y voir un indice de la variabilité de l'emploi de Xigris[®] entre les cliniques.

Notons enfin, là encore, l'importance des données manquantes : l'analyse porte de ce fait non plus sur 840 patients, mais sur seulement 700 (17 % des patients ont ainsi été supprimés de l'analyse).

Variable	Sans effets	Sans effets aléatoires		aléatoires
	β	p-value	β	p-value
Intercept	2.788384	4.95e-06	3.0321354	< 0.0001
Phase (« Après » vs « Avant »)	0.161340	0.36654	0.0624120	0.7376
PaO ₂ (100-199 vs <100)	0.432776	0.03032	0.4927967	0.0153
$PaO_2 (\ge 200 \text{ vs} < 100)$	0.844249	0.00153	0.8748092	0.0013
PaO ₂ (Non ventilé vs <100)	1.363366	0.01104	1.4071723	0.0086
Site Inf Endo-Cardio (oui vs non)	-1.528773	0.02683	-1.5116819	0.0278
Diurèse ($\geq 0.5 \text{ vs} < 0.5$)	0.590250	0.00749	0.6148209	0.0056
McCabe (2 vs 0 ou 1)	-0.601062	0.00371	-0.6327905	0.0028
McCabe (3 vs 0 ou 1)	-1.163553	0.00277	-1.3447933	0.0009
Âge	-0.018133	0.00598	-0.0174038	0.0089
Bilirubine (>34.2 vs <34.2)	-0.668604	0.00208	-0.5589920	0.0115

-0.025208

-0.0293292

2.69e-05

< 0.0001

Tableau 69 : Effet de la phase sur l'état à J28 ajusté sur les caractéristiques initiales – échantillon apparié

3. MORTALITE: ANALYSES COMPLEMENTAIRES

IGS entrée Réa

3.1. Mortalité et délai de prise en charge par Xigris®

Comme nous l'avons déjà signalé dans la Partie V.1.3.1, tous les patients inclus en phase « Après » n'ont pas reçu leur première injection de Xigris® dans les 24 heures suivant le début du sepsis sévère. Les délais s'échelonnent ainsi de 0 à 93 jours. Nous avons donc cherché à savoir si le délai de prescription joue un rôle sur la survie des patients traités par Xigris®. La population de référence pour la partie suivante est donc la population incluse en phase « Après », soit 587 patients.

3.1.1. Délai de prise en charge et état à J28

Dans un premier temps, nous nous intéressons au taux de mortalité à 28 jours. Le délai de prise en charge est tout d'abord découpé en 5 classes.

Tableau 70 : Délai de prise en charge et état à J28

Délai de prise en charge du sepsis (jours)	Patients décédés à J28	Patients vivants à J28	Total
0	61 (33,52 %)	121 (66,48 %)	182 (100 %)
1	99 (32,57 %)	205 (67,43 %)	304 (100 %)
2	25 (43,86 %)	32 (56,14 %)	57 (100 %)
3	4 (33,33 %)	8 (66,67 %)	12 (100 %)
4 et plus	7 (36,84 %)	12 (63,16 %)	19 (100 %)
Total	196 (34,15 %)	378 (65,85 %)	574 (100 %)

D'après le test du Chi², le taux de mortalité à 28 jours et le délai de prise en charge par Xigris® du sepsis ne sont pas liés (p = 0,5873). Il s'avère que le taux de mortalité n'augmente pas avec le délai de prise en charge, comme nous aurions pu nous y attendre. Au contraire, la mortalité est inférieure parmi les patients ayant reçu leur première injection au moins quatre jours après le début du sepsis, comparée à celle des patients l'ayant reçue au bout de deux jours.

Même en considérant un autre découpage de la variable délai de prise en charge, le test du Chi² conclut toujours à une absence de lien entre mortalité et délai de prise en charge.

3.1.2. Durée moyenne de survie

Dans un second temps, l'analyse se porte vers la durée de survie totale. Nous souhaitons comparer, avec un test du Log-Rank, la durée moyenne de survie des patients selon le délai de prise en charge.

Tableau 71 : Délai de prise en charge et durée moyenne de survie

Délai de prise en charge	Durée moyenne de survie (jours)
0	62,831
1	90,013
2	43,823
3	37,750
4 et plus	68,923
p-value	0,6885

Aucune relation linéaire n'est détectable entre le délai de prise en charge et la durée moyenne de survie. Ainsi, ce sont les patients soignés au bout d'une journée qui vivent le plus longtemps, suivis des patients soignés au bout d'au moins quatre jours.

3.2. Mortalité et corticothérapie

La corticothérapie est employée dans le traitement du sepsis sévère. Il est donc intéressant de savoir dans quelle mesure elle a été bénéfique aux patients en ayant bénéficié. Plusieurs points de vue ont été envisagés :

- le patient a-t-il bénéficié d'au moins une prescription de corticoïde ?
- le patient a-t-il bénéficié d'HSHC ou d'Hydrocortisone, les deux corticoïdes les plus utilisés dans le traitement du sepsis ?
- le patient a-t-il bénéficié d'une corticothérapie suivant les recommandations de la « Surviving Sepsis Campaign » (SSC) ?

			•		
Traitement		N	Décédé à J28	Vivant à J28	Chi ²
Corticothérapie	Non	332	34,94 %	65,06 %	0.4200
_	Oui	745	37,45 %	62,55 %	0,4300
HSHC ou Hydrocortisone	Non	393	34,35 %	65,65 %	0.2201
	Oui	684	38,01 %	61,99 %	0,2301
Corticothérapie SSC1 ¹	Non	932	30,79 %	69,21 %	< 0.0001
-	Oui	145	74,48 %	25,52 %	< 0,0001
Corticothérapie SSC2 ²	Non	1039	37,34 %	62,66 %	0.0174
_	Oui	38	18,42 %	81,58 %	0,0174
Corticothérapie SSC ³	Non	705	35,60 %	64,40 %	0.2144
_	Oui	372	38,71 %	61,29 %	0,3144

Tableau 72 : État à J28 selon la corticothérapie reçue

Les recommandations de la SSC ne peuvent être évaluées de manière stricte. En effet, le critère de durée engendre des biais selon la manière dont il est spécifié. Ainsi, si en comptant les séjours de 7 jours exactement et ceux de moins de 7 jours concernant des patients décédés, la proportion de patients décédés augmente artificiellement dans le groupe ayant bénéficié d'une corticothérapie suivant les recommandations de la SSC (74,48 %). En revanche, si seuls les séjours de 7 jours exactement sont pris en compte, la proportion de patients décédés chute de manière drastique (18,42 %). Nous avons donc décidé de ne pas inclure le critère de durée pour considérer les recommandations de la SSC.

Alors, quelle que soit la définition de la corticothérapie considérée, la mortalité augmente parmi les patients ayant bénéficié d'un tel traitement, même si cette augmentation n'est pas significative.

Par la suite, nous ne considérons que la corticothérapie selon les recommandations de la SSC, à savoir une prescription d'HSHC à une posologie de 200 à 300 mg / jour. Nous avons repris le modèle sur la mortalité à J28 réalisé sur l'échantillon non apparié et injecté la variable concernant la prescription d'une corticothérapie dans ces modèles.

Le Tableau 73 présente l'effet de la phase de recrutement sur l'état à J28, ajusté sur les caractéristiques initiales et la corticothérapie. Les effets sont sensiblement identiques à ceux ne prenant pas compte de la corticothérapie (cf. Tableau 66), sauf pour la phase de recrutement, pour laquelle nous observons une augmentation de l'effet.

^{1 :} HSHC et 200 à 300 mg / jour et 7 jours ou moins si décès

^{2:} HSHC et 200 à 300 mg/jour et 7 jours

^{3:} HSHC et 200 à 300 mg / jour

En effet, les OR correspondant étaient respectivement de 1,09 pour l'analyse sans effets aléatoires et de 1,07 pour l'analyse avec effets aléatoires. Ils sont maintenant égaux à 1,12 et 1,11 respectivement.

Tableau 73 : Effet de la phase sur l'état à J28 ajusté sur les caractéristiques initiales et la corticothérapie

Variable	Sans effets aléatoires		Avec effets	aléatoires
	β	p-value	β	p-value
Intercept	2,698279	2,01.10 ⁻⁵	2,8678531	< 0,0001
Phase (« Après » vs « Avant »)	0,111073	0,491022	0,1044334	0,5396
Âge	-0,013293	0,012557	-0,0130022	0,0153
McCabe*	-0,810128	$2,28.10^{-6}$	-0,8241043	< 0,0001
Diurèse ($\ge 0.5 \text{ vs} < 0.5$)	0,906172	$1,51.10^{-6}$	0,9670955	< 0,0001
Bilirubine (≥34,2 vs <34,2)	-0,663999	0,000548	-0,6582406	0,0007
Créatinine ($<105 \text{ vs} \ge 105$)	-0,549734	0,004726	-0,5378594	0,0063
Natrémie ([125-144] vs <125)	-0,731524	0,049624	-0,7282884	0,0511
Natrémie (≥125 vs <125)	-1,128491	0,008880	-1,0989424	0,0121
IGS entrée Réa	-0,030418	$5,11.10^{-9}$	-0,0335358	< 0,0001
Site Inf Pulmo (oui vs non)	-0,499455	0,001697	-0,5434635	0,0010
Corticothérapie SSC (oui vs non)	-0,125008	0,446059	-0,1287266	0,4786

^{*:} présence de maladie mortelle à court ou long terme, oui versus non

Par ailleurs, le fait qu'un patient ait reçu de l'HSHC entre 200 et 300 mg / jour ne modifie pas sa probabilité de survie, la tendance étant toutefois à une augmentation du taux de décès.

4. CRITERES DE TOLERANCE (SAFETY)

4.1. Les hémorragies

L'essai clinique PROWESS¹⁹ mesure l'incidence des hémorragies graves (définies comme toute hémorragie intracrânienne, menaçant la survie, demandant une administration de plus de trois culots globulaires par jours pendant deux jours consécutifs ou tout événement hémorragique reconnu comme étant un événement indésirable sérieux). Dans l'étude PREMISS, aucune distinction n'a été faite entre les hémorragies graves et les autres. Dans PROWESS, l'incidence des hémorragies graves est en tendance supérieure (non significatif) pour les patients soignés par Xigris[®] que pour ceux appartenant au groupe placebo. Ce résultat est confirmé dans PREMISS pour l'ensemble des hémorragies. Ainsi, sur l'échantillon total de 1096 patients, 13,75 % des patients de la phase « Avant » ont saigné au moins une fois, contre 22,32 % des patients de la phase « Après » (p = 0,0003, test du Chi²). Pour tenir compte des biais de recrutement et de tous les facteurs pouvant influencer les résultats sur les hémorragies, une analyse multivariée sur l'échantillon apparié a été menée. Des modèles de comptage (Poisson, négatif binomial, à excès de zéros et double-haie, cf. Partie II.2.5) ont été estimés pour s'adapter au caractère discret de la variable mesurée (le nombre d'hémorragies connues au cours du séjour en réanimation).

Sur l'échantillon apparié, les proportions de patients ayant saigné dans les deux phases sont sensiblement les mêmes que celles observées sur l'échantillon total : 13,57 % en phase « Avant » et 21,67 % en phase « Après » (p = 0,0021, test du Chi²). Sur ce même échantillon, le nombre moyen d'hémorragies atteint 0,18 parmi les patients recrutés en phase « Avant » et 0,28 parmi les autres (p = 0,0208, t-test). D'autres facteurs que la phase peuvent également jouer sur les hémorragies. Afin d'obtenir un effet de la phase, corrigé des effets des autres facteurs, un modèle multivarié a été estimé. Le Tableau 74 présente les résultats des tests de Vuong comparant les modèles non emboîtés (NB vs. ZINB et DHNB), et la significativité du paramètre de dispersion entre les modèles de Poisson et NB. Tous les modèles sont estimés uniquement avec la constante.

Tableau 74 : Résultats des comparaisons de modèles

Modèles testés	Statistique de Vuong
	ou paramètre de dispersion (p-value)
Négatif binomial vs ZINB	$V = 2,17.10^{-6} (0,9999)$
Négatif binomial vs DHNB	V = 0.01 (0.9914)
Négatif binomial vs Poisson	$k = 1,78 \ (< 0,0001)$

Le modèle négatif binomial est équivalent aux modèles ZINB et double haie négatif binomial. Il nous faut donc choisir entre ces trois modèles dans un premier temps. Les modèles surparamétrés n'apportant pas significativement d'information supplémentaire par rapport au modèle négatif binomial, ce dernier sera retenu.

De plus, le paramètre de dispersion s'avère significativement différent de 0. Le modèle négatif binomial est donc choisi pour expliquer le nombre moyen d'hémorragies par patient.

Les résultats obtenus par ce modèle sont donnés dans le Tableau 75.

Tableau 75 : Coefficients du modèle de négatif binomial sur le nombre moyen d'hémorragies

Variable	Effet sur le nombre d'hémorragies (coefficient)	Coefficients standardisés	p-value
Infection du cathéter central	1,50	0,40	< 0,0001
Mutation	0,97	0,82	0,0276
SAMU secondaire	1,02	0,72	0,0250
Urgences	0,73	0,57	0,1085
Séjour chirurgical	0,42	0,33	0,0282
Séjour traumatisme	1,44	0,25	0,0180
LODS	0,06	0,35	0,0120
Phase « Après »	0,40	0,34	0,0236

Le mode d'entrée en réanimation contient quatre modalités : le transfert interne ou mutation, le SAMU secondaire, les urgences et le SAMU primaire. De même, le type de séjour comprend trois modalités : le séjour médical, le séjour chirurgical et le séjour pour traumatisme. Nous donnons dans le tableau les coefficients de toutes les modalités sauf une, l'interprétation des coefficients se fait donc par rapport à cette modalité de référence (SAMU primaire pour le mode d'entrée et séjour médical pour le type de séjour).

Après ajustement, les patients soignés par Xigris® connaissent, en moyenne, significativement plus d'hémorragies. Outre la phase de recrutement, d'autres facteurs entrent en jeu. Ainsi, les patients souffrant d'une infection du cathéter central auront plus tendance à saigner, de même que ceux ayant un score LODS élevé. Les patients entrés en réanimation par le SAMU secondaire (ou transfert externe) sont les plus susceptibles de saigner en moyenne, tandis que le séjour le plus risqué en termes d'hémorragies est le séjour pour traumatisme.

L'effet le plus fort sur le nombre moyen d'hémorragies est le mode d'entrée en réanimation (les coefficients standardisés sont plus forts). Les autres facteurs jouent de manière similaire.

4.2. Les transfusions

La phase semble jouer un rôle sur le nombre de transfusions dont ont bénéficié les patients. Sur l'échantillon initial, 52,06 % des patients recrutés en phase « Avant » ont bénéficié d'au moins une transfusion, contre 60,65 % des patients de la phase « Après » (p = 0,0042, test du Chi²). Cependant, la phase de recrutement peut être une variable de confusion, à travers l'effet qu'elle exerce sur le nombre moyen d'hémorragies.

Sur l'échantillon apparié, 1788 transfusions ont concerné 465 patients, toutes phases confondues, soit une moyenne de 3,8 transfusions par patient. Sur l'ensemble de ces transfusions, 18,30 % peuvent être considérées comme liées à une hémorragie, 78,29 % ne le sont pas et pour les 3,41 % restantes, le lien avec les hémorragies n'est pas déterminé. Le nombre d'hémorragies devrait donc vraisemblablement jouer un rôle sur le nombre de transfusions. Comme pour la modélisation des hémorragies, les modèles simples (Poisson et négatif binomial) sont comparés aux modèles sur-paramétrés (à excès de zéros et double-haie).

Tableau 76 : Résultats des comparaisons de modèles

Modèles testés	Statistique de Vuong
	ou paramètre de dispersion (p-value)
Négatif binomial vs ZINB	$V = 5.38.10^{-6} (0.9999)$
Négatif binomial vs DHNB	V = 0.02 (0.9868)
Négatif binomial vs Poisson	$k = 2,26 \ (< 0,0001)$

Comme précédemment, le modèle négatif binomial est choisi pour expliquer le nombre moyen de transfusions par patient.

Tableau 77 : Coefficients du modèle de négatif binomial sur le nombre moyen de transfusions

Variable	Effet sur le nombre de transfusions (coefficient)	Coefficients standardisés	p-value
Nombre d'hémorragies	0,87	0,13	< 0,0001
Infection intra-abdominale	0,74	0,08	< 0,0001
Infection des plaies opératoires	1,06	0,04	0,0016
Patient ventilé	-0,65	-0,04	0,0079
Age ≥ 80 ans	-0,61	-0,04	0,0031
Mutation	0,65	0,08	0,0019
SAMU secondaire	0,90	0,09	< 0,0001
Urgences	0,39	0,04	0,0739

28, rue d'Assas – 75006 Paris – France T Email : reesfrance@wanadoo.fr

Une fois pris en compte l'effet du nombre d'hémorragies, la phase de recrutement ne joue plus sur le nombre moyen de transfusions. Cette variable est d'ailleurs celle influençant le plus les transfusions. Les patients souffrant d'une infection intra-abdominale ou d'une infection des plaies opératoires connaissent également plus de transfusions en moyenne. Au contraire, les patients ventilés à leur entrée dans l'étude ou de plus de 80 ans bénéficieront de moins de transfusions pendant leur séjour. Enfin, le mode d'entrée en réanimation entraînant le plus de transfusions en moyenne est le SAMU secondaire, tout comme pour les hémorragies.

PARTIE IX. ANALYSE COUT-EFFICACITE

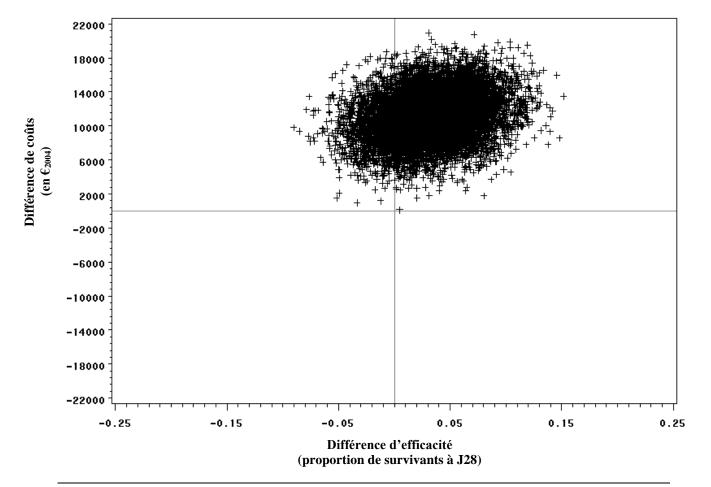
Les analyses de coûts et de survie précédentes permettent de calculer un ratio coût-efficacité. Le critère d'efficacité choisi est le nombre de survivants à 28 jours. Les coûts sont ceux obtenus par l'équation CUB Réa, donnant le coût complet d'hospitalisation. Les principaux chiffres sont rappelés dans le tableau suivant pour l'échantillon apparié :

Tableau 78 : Rappels sur	les coûts et	l'efficacité dans l	les deux phases :	sur l'échantillon apparié
Tablean / G . Happens sur	ies coms er	i cyproductio diditis i	es active pricises i	in i cerianimon apparte

Phase de recrutement	Coûts complets moyens d'hospitalisation	Pourcentage de survivants à J28	Ratio coût-efficacité
« Avant »	36 717,03 € ₀₄	62,65 %	338 998,78 € / vie sauvée
« Après »	47 870,09 € ₀₄	65,94 %	338 998,78 € / VIE sauvee

Nous obtenons ainsi un ratio incrémental d'environ 339 000 € par vie sauvée. L'incertitude autour de ce ratio n'est toutefois pas mesurable avec les méthodes standards, du fait que ce soit un ratio. La méthode du bootstrap permet d'évaluer la dispersion du ratio : pour cela, nous avons créé 10 000 échantillons bootstrapés et rassemblé dans un même plan coûtefficacité différentiels les 10 000 couples (coût différentiel ; efficacité différentielle) caclulés sur chacun de ces échantillons. Nous obtenons la Figure 36.

Figure 36 : 10 000 couples (coût différentiel ; efficacité différentielle) bootstrap dans le plan coût- efficacité différentiels



28, rue d'Assas – 75006 Paris – France Email : reesfrance@wanadoo.fr Tél. 33 (0)1 44 39 16 90 - Fax 33 (0)1 44 39 16 92

Sur l'échantillon apparié, la différence de mortalité à 28 jours n'est pas significative, c'est pour cela que le nuage de points obtenu occupe deux quadrants du plan coût-efficacité. Dans le quadrants Nord-Est, le traitement du sepsis sévère par Xigris[®] est à la fois plus efficace et plus coûteux que le traitement conventionnel. En revanche, dans le quadrants Nord-Ouest, Xigris[®] est toujours plus coûteux, mais il est cette fois-ci moins efficace que le traitement conventionnel.

Cette présence de ratios négatifs nous empêche de calculer un intervalle de confiance valide. Les courbes d'acceptabilité permettent de contourner le problème. Reprenons les 10 000 échantillons bootstrapés ayant permis de construire la Figure 36. Nous calculons, pour différentes dispositions à payer λ , la proportion d'échantillons tels que le bénéfice net en santé, défini par NHB(λ) = $\mu_{\Delta E}$ - $\mu_{\Delta C}/\lambda$ (avec $\mu_{\Delta E}$ la différence moyenne d'efficacité et $\mu_{\Delta C}$ la différence moyenne de coûts), est positif. Nous connaissons ainsi, pour chaque disposition à payer, la proportion d'échantillons de bootstrap dans lesquels Xigris® s'est avéré coûtefficace.

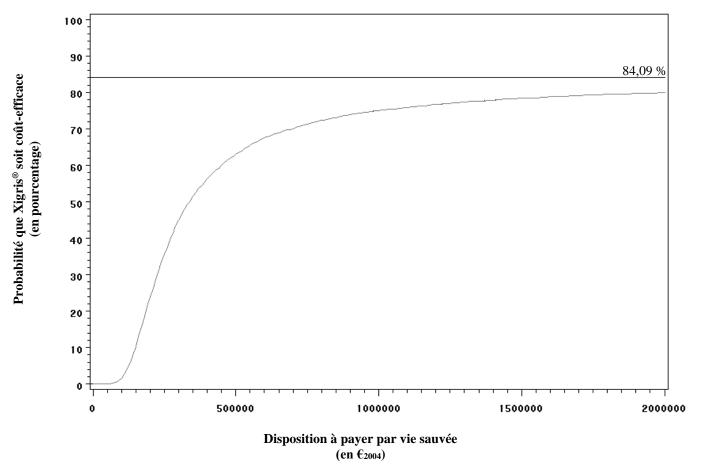


Figure 37 : Courbe d'acceptabilité du Xigris®- vies sauvées

L'asymptote de la courbe d'acceptabilité n'est pas égale à 1. Ceci est simplement dû au fait que Xigris® n'est pas plus efficace que le traitement conventionnel sur tous les échantillons bootstrapés. L'asymptote est simplement égale à la proportion d'échantillons de bootstrap tels que $\mu_{\Delta E} > 0$, car lorsque λ tend vers l'infini, $\mu_{\Delta C}/\lambda$ tend vers 0 et le signe du bénéfice net en santé ne dépend plus que du signe de $\mu_{\Delta E}$. Dans notre cas, Xigris® est plus efficace que le traitement conventionnel dans 84,09 % des échantillons, ce qui nous donne l'asymptote.

28, rue d'Assas – 75006 Paris – France Email : reesfrance@wanadoo.fr

L'interprétation d'une courbe d'acceptabilité n'a généralement de sens que dans un contexte bayésien. La probabilité observée correspond alors à la probabilité, sachant la disposition à payer du décideur, que le traitement soit coût-efficace. Dans notre cas, nous avons décidé d'interpréter la proportion d'échantillons bootstrap dans lesquels Xigris® est coût-efficace de la même manière, même si toute notre analyse est intrinsèquement fréquentielle. En effet, la méthode de calcul employée est valide⁶⁵ dans les deux contextes (bayésien et fréquentiel) et une interprétation en termes de p-value n'est pas aussi utile pour un décideur qu'une interprétation en termes de probabilité.

Nous en concluons donc que, pour une disposition à payer de 950 000 € par vie sauvée par exemple, la probabilité que Xigris® soit coût-efficace est de 75 %.

Dans la littérature, les ratios coût-efficacité sont plus généralement exprimés en euros par année de vie sauvée ou par année de vie ajustée sur la qualité (QALY)^{66,67,68}. Nous avons donc calculé l'espérance de vie des patients survivants à 28 jours et ainsi modifié notre critère d'efficacité : ce n'est plus le pourcentage de survivants à 28 jours dans chaque phase qui est pris en compte, mais leur espérance de vie. Nous avons différencié le calcul de l'espérance de vie en fonction du score de Mc Cabe :

- Pour les patients souffrant d'une maladie mortelle à court terme (1 an), nous avons postulé que l'espérance de vie moyenne était de 0,5 ans ;
- Pour les patients souffrant d'une maladie mortelle à long terme (5 ans), nous avons supposé que l'espérance de vie moyenne était de 3 ans ;
- L'espérance de vie des patients sans comorbidités mortelles a été calculée à partir de l'espérance de vie de la population générale rapportée dans les tables de l'INSEE pour l'année 2003. Cette espérance de vie est fonction de l'âge et du sexe.

Une étude de cohorte rétrospective avait été menée sur des patients ayant participé à un essai thérapeutique testant l'effet de corticostéroïdes en tant que traitement du sepsis¹². Les patients inclus devaient présenter une faible probabilité de mourir d'un autre trouble que le sepsis dans les deux semaines suivant l'inclusion. La durée de suivi était de 8 ans. Un groupe de contrôle a été constitué, regroupant l'ensemble des patients s'étant présentés dans un des hôpitaux participant à l'essai thérapeutique. Un modèle de survie de Cox avait ensuite été élaboré, en prenant en compte les pathologies associées (néoplasmes malins, pathologies cardiaques, troubles gastrointestinaux, pathologies pulmonaires, troubles de l'appareil rénal, pathologies de l'appareil vasculaire non cardiaques, usage de drogues, hypertension, diabète, troubles cognitifs d'origine somatique, lésions de la colonne vertébrale, pathologies hépatiques, troubles hématologiques non néoplasiques et troubles du système immunitaire), la présence ou non d'une infection dans l'année précédant l'inclusion, le nombre d'années d'hospitalisation dans l'année précédant l'inclusion, l'âge, la « race » et le sexe. Les auteurs supposaient que le risque de décès relatif à la catégorie de sepsis (Sepsis, sepsis sévère ou choc septique, de façon imbriquée : un patient présentant un choc septique est également compté comme présentant un sepsis sévère et un sepsis simple) était multiplicatif par rapport à la fonction de survie estimée. Des estimations de la survie après les 8 années de suivi ont été menées en tenant compte de l'effet de l'âge sur le risque de décès. Les résultats de l'étude étaient les suivants :

Le fait d'avoir développé une forme de sepsis est en soi un facteur de risque pour le décès pendant l'année suivant l'épisode, et très probablement jusqu'à 5 ans après celui-ci. Ce risque croît avec la gravité du type de sepsis développé. Après 5 ans, les survivants à l'épisode septique ont un risque de décès comparable à celui d'une population présentant le même type de pathologies mais n'ayant pas développé de sepsis.

- Au bout de 8 ans, 1229 des 1505 patients atteints de sepsis inclus dans l'étude étaient décédés. Le modèle estimait que les patients ayant présenté un épisode septique avaient perdu en moyenne 2,36 années d'espérance de vie. Cette perte se chiffrait à 1,32 années pour les survivants à 30 jours.
- La durée moyenne de vie s'est trouvée réduite de 8,03 à 4,08 années pour les patients ayant présenté un épisode septique et survécu aux 30 premiers jours. Pour l'ensemble des patients septiques, la médiane de survie était de 5 ans.

On ne peut donc pas considérer l'espérance de vie d'un patient septique ayant survécu à son épisode comme égale à celle d'un individu du même sexe et du même âge dans la population générale. La solution retenue dans notre cas est d'accorder aux survivants sans comorbidités mortelles la moitié de l'espérance de vie INSEE. Le risque de surestimer l'espérance de vie est ainsi suffisamment faible pour que l'on juge le médicament coût-efficace à tort. On a donc :

$$EV = \frac{EV_{INSEE}(Sexe,Age)}{2}$$

L'espérance de vie des survivants est donc calculée à partir des répartitions par âge et sexe et par comorbidités.

Tableau 79 : Répartition, âge moyen et espérance de vie des survivants selon le score de McCabe et la phase de recrutement

	Phase de recrutement	McCabe inconnu	Pas de comorbidités mortelles	Maladie mortelle à long terme	Maladie mortelle à court terme
Répartition	Phase « Avant »	6,56 %	71,81 %	18,53 %	3,09 %
Ph	Phase « Après »	7,38 %	72,33 %	17,34 %	2,95 %
A go movon	Phase « Avant »	62,27 ans	60,21 ans	63,21 ans	61,70 ans
Age moyen	Phase « Après »	58,69 ans	59,65 ans	63,78 ans	62,04 ans
Espérance d	le Phase « Avant »	10,93 ans	11,83 ans	3 ans	0,5 ans
vie moyenne	Phase « Après »	12,05 ans	12,04 ans	3 ans	0,5 ans

L'espérance de vie moyenne des patients survivants ayant bénéficié de Xigris[®] est alors de 10,13 ans $(\pm 6,82)$ et de 9,79 ans $(\pm 6,86)$ pour les patients traités de manière conventionnelle.

En combinant le taux de survie à J28 à l'espérance de vie des survivants, nous obtenons une espérance de vie moyenne de 6,68 ans $(\pm 7,33)$ pour les patients de phase « Après » et de 6,13 ans $(\pm 7,20)$ pour les patients de phase « Avant ». Cette différence de 0,55 années est à nouveau non significative (p = 22,33 %, test de Mann-Whitney).

L'estimation ponctuelle du ratio coût-efficacité de Xigris[®] vaut ainsi 20 278,29 € par année de vie sauvée.

28, rue d'Assas – 75006 Paris – France Email : reesfrance@wanadoo.fr

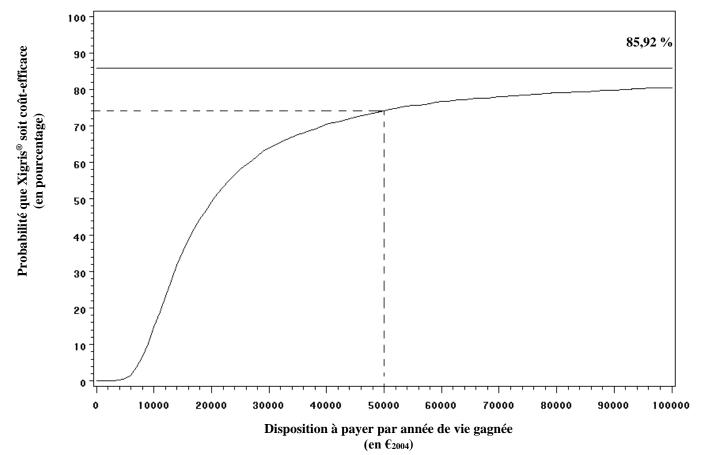


Figure 38 : Courbe d'acceptabilité du Xigris®- années de vie sauvées

La détermination d'un seuil d'acceptabilité pour une intervention reste sujette à controverse. ⁶⁸ Ainsi, le NICE (National Institute for Clinical Excellence) est supposé faire usage d'un seuil compris entre 20 000 et 30 000 GBP (entre 29 000 et 44 000 €) par QALY, mais ses décisions sont fondées sur des règles plus complexes. ⁶⁹ Un autre chiffre généralement avancé, inspiré des Etats-Unis (la légende voudrait qu'en 1982, le ratio coût-efficacité d'une dialyse soit de 50 000 \$ par QALY, ⁷⁰ soit 93 500 \$ de 2002 ⁶⁸), est celui de 50 000 € par année de vie. Pour cette disposition à payer, la probabilité que Xigris® soit acceptable est de 74,12 %.

PARTIE X.CONCLUSION

1. DES PRATIQUES EN EVOLUTION

Depuis l'introduction de Xigris[®] dans le marché, la prise en charge du sepsis sévère a évolué : les corticothérapies sont à l'étude (voir Partie I.2.2), la « Surviving Sepsis Campaign » (voir Partie I.2.3) vise à améliorer la qualité de la prise en charge dans l'objectif d'une réduction du sepsis sévère... Cette évolution des pratiques se retrouve dans l'étude PREMISS : ainsi, l'utilisation de corticothérapies a lieu pour 55 % des patients de phase « Avant » mais 81 % de ceux de la phase « Après », les posologies moyennes ayant diminué entre les deux phases, en accord avec les recommandations actuelles (voir Partie V.1.2).

Ainsi, par rapport à l'étude PROWESS¹⁹ qui mesurait l'efficacité de Xigris[®] contre Placebo dans les années 1998 à 2000, l'étude PREMISS se déroule entre fin 2002 et mi 2005 (voir Partie II.1.7.1), alors que d'autres techniques thérapeutiques ont été avancées et, pour certaines, montré la preuve de leur efficacité, et que l'intérêt et l'information relative à la prise en charge du sepsis sévère ont crû. Le comparateur naturel de Xigris[®] n'est plus le placebo, mais un ensemble de pratiques synthétisées dans la « Surviving Sepsis Campaign », chacune étant censée améliorer le pronostic du patient. Le Risque Relatif de décès calculé à partir de l'étude PREMISS devait donc nécessairement être inférieur à celui rapporté dans l'essai clinique randomisé contre placebo PROWESS.

2. DE L'UTILITE DES ETUDES OBSERVATIONNELLES

L'étude PREMISS est une étude observationnelle. Ce schéma d'étude, considéré comme moins rigoureux qu'un essai clinique randomisé, comporte des inconvénients qui ont été relevés tout au long du rapport, mais également des avantages. Le choix du design de l'étude PREMISS a ainsi été conditionné par le fait qu'une randomisation des patients n'était pas éthique à partir du moment où l'intervention évaluée avait déjà été considérée comme efficace^{xii}. Par ailleurs, il s'agissait d'obtenir une estimation du coût en pratique réelle des soins des patients entrant dans l'indication de Xigris[®], il fallait ainsi que l'étude interfère le moins possible avec les pratiques des réanimateurs.

Le prix à payer pour répondre à ces objectifs est loin d'être négligeable. La comparaison des patients des deux phases met ainsi en évidence des biais de recrutement sensibles. Alors qu'en phase « Avant » les réanimateurs ont inclus plus de 500 patients en à peu près 8 mois, il a fallu attendre plus de 20 mois pour que les inclusions en phase « Après » atteignent le niveau de celles en phase « Avant » ! Cette différence dans le flux d'inclusions pourrait s'expliquer par une lassitude des investigateurs, mais il s'agit plus vraisemblablement d'un phénomène de sélection des patients à soigner avec Xigris[®]. Ainsi, les patients inclus en phase « Après » étaient plus jeunes, présentaient moins de comorbidités telles que définies par l'indice de McCabe, sans que l'on puisse par ailleurs identifier une différence de sévérité à l'entrée en réanimation ou à l'inclusion dans l'étude, puisque les scores IGS II et LODS ne diffèrent pas significativement entre les deux phases de traitement (voir Partie IV.1).

Afin de neutraliser au maximum ces différences dans le recrutement, un sous-échantillon de patients comparables entre les deux phases a été élaboré en employant la méthode du score de propension (voir Partie IV.2). Si cette méthode permet d'effectuer des comparaisons moins biaisées entre les deux phases, elle amène également à se délester d'un nombre non

_

xii Selon la formule consacrée, on dirait que l'intervention a fourni la preuve de son efficacité ; c'est oublier le caractère probabiliste de toute analyse portant sur le vivant. Lorsque le statisticien rejette l'hypothèse nulle d'équivalence de deux traitements, il le fait toujours avec un risque d'erreur.

négligeable de patients (la taille de l'échantillon a ainsi été réduite de 23 %), alors même que les effectifs de patients recrutés rendaient problématique l'estimation de l'effet clinique du médicament (voir Partie II.1.5.3). Par ailleurs, tous les biais n'ont pas disparut de l'échantillon apparié (voir Figure 24). Les personnes âgées de plus de 80 ans sont en effet toujours plus représentées en phase « Avant » qu'en phase « Après », tandis que les patients de phase « Après » ont plus tendance à être ventilés dès leur entrée dans l'étude. La méthode d'appariement sur les scores de propension a donc permis de réduire les biais, mais ne les a pas éliminés complètement. Ces biais résiduels, notamment celui sur l'âge, peuvent influencer les résultats de l'analyse coût-efficacité. En effet, l'espérance de vie repose, entre autres, sur l'âge moyen des survivants ne souffrant d'aucune comorbidités mortelles. Les patients de phase « Après » étant légèrement plus jeunes, leur espérance de vie moyenne est plus élevée. Le différentiel d'efficacité est donc supérieur à ce qu'il serait si tous les biais avaient été éliminés. Toutefois, nous tenons à rappeler que, même si l'âge est associé à une différence standardisée supérieure à 10 %, aucune différence significative sur l'âge moyen n'est à déplorer. Nous avons considéré que ce biais résiduel était négligeable.

Une autre difficulté relative au schéma d'étude de PREMISS est l'absence d'un protocole rigide de soins. Ainsi, il apparaît que les schémas d'administration de Xigris[®] ont fait preuve d'une certaine variabilité par rapport à l'usage recommandé dans le RCP (voir Partie V.1.3) : ainsi, la proportion de patients inclus en phase « Après » ayant bien bénéficié d'une perfusion de Xigris[®] d'exactement 96h à exactement 24 µk/kg/h est inférieure à 30 % (Notons toutefois que les 70 % restants ne représentent pas nécessairement d'écarts au protocole : l'arrêt prématuré de la perfusion est justifié en cas de décès du patient avant 96h ou en cas d'apparition d'une contre-indication). Si ces écarts à l'usage attendu de la molécule justifient précisément l'emploi d'études observationnelles, les seules à même de mesurer les pratiques réelles, ils biaisent en revanche les estimations de l'efficacité et de la tolérance du produit.

Certains auteurs se sont insurgés contre l'emploi d'études observationnelles, arguant que seul un essai randomisé était à même de produire une information non biaisée nécessaire à l'arbitrage entre les traitements ⁷¹. D'autres au contraire affirment que, lorsqu'elle est bien conduite, une étude observationnelle peut aboutir à des conclusions très similaires à celles produites par un essai randomisé ⁷². Nous considérons que l'étude observationnelle PREMISS n'a pas vocation à remplacer les résultats de l'essai randomisé PROWESS¹⁹, mais simplement à les enrichir à la lumière de la pratique courante dans les unités de réanimations d'établissements publics ou PSPH français. De ce fait, les résultats rapportés dans le rapport sont principalement axés sur les pratiques de soins, les résultats cliniques ne faisant l'objet, à titre indicatif, que d'une section.

3. Principaux enseignements de l'etude

Le constat principal de l'étude PREMISS est relatif à l'impact budgétaire de Xigris[®]. Si l'adoption de ce traitement a un coût, celui-ci ne se limite pas au coût d'acquisition de la molécule (Xigris[®], inclus dans la liste des molécules onéreuses, étant par ailleurs remboursé en sus). On estime ce coût d'acquisition à un peu plus de 6 700 € en moyenne (voir Partie VI.1.2), alors que la différence de coût médicamenteux totale (Xigris[®] inclus) est supérieure à 7 300 €. En effet, les patients de la phase « Après » ont également des coûts d'anti-infectieux supérieurs à ceux de la phase « Avant ». De même, le coût des transfusions augmente de près de 300 € par patient en phase « Après » (voir Partie VI.2.2). Enfin, le coût total hospitalier estimé par régression augmente au final (Xigris[®] compris) de près de 11 150 € en phase « Après » (voir Partie VI.3.2).

En termes d'organisation des soins, il apparaît que les patients en phase « Après » (survivants et décédés confondus) ont une durée de séjour en réanimation supérieure de 3 jours (voir Partie VII.1.1). Par ailleurs, même en prenant en compte de ce différentiel dans la durée de séjour, la charge en soins mesurée par le champ Oméga est significativement supérieure en phase « Après » (voir Partie VII.3.2). Ce résultat est retrouvé en raisonnant sur le thésaurus CCAM (voir Partie VII.2).

La faiblesse des effectifs de l'étude (notamment sur l'échantillon apparié) nous interdit de conclure sur les critères cliniques de l'étude. Notons cependant que les tendances (significatives ou non, selon les critères) retrouvées dans PREMISS correspondent à ce que l'on espérait trouver a priori : les patients soignés par Xigris® ont un meilleur pronostic et l'effet du traitement est moins important que celui rapporté dans l'essai randomisé contre Placebo (voir Partie VIII.2)¹⁹. En revanche, on observe plus d'événements hémorragiques en phase « Après » (voir Partie VIII.4).

La synthèse des résultats économiques et cliniques de l'étude PREMISS par le biais d'une évaluation coût-efficacité conduit à un ratio de l'ordre de 20 000 € par année de vie gagnée (voir Partie IX). Au seuil de disposition à payer de 50 000 €, xiii par année de vie gagnée, la probabilité pour que Xigris® soit coût-efficace est de 74 %. Ces résultats sont plus pessimistes que ceux estimés par modélisation en France¹5, qui estimaient le ratio coût-efficacité différentiel à environ 12 000 € par année de vie gagnée, avec une probabilité d'acceptabilité du traitement au seuil de 50 000 \$ par QALY de 85 % (voir Partie I.2.1.3). Ces différences peuvent s'expliquer par le fait que les modèles d'évaluation de Xigris® sont tous fondés sur l'essai PROWESS, permettant d'estimer l'effet du traitement avec plus de puissance et sur plus de patients.

Email: reesfrance@wanadoo.fr

Site Internet: http://www.rees-france.com

131

xiii Seuil par ailleurs totalement arbitraire, la courbe d'acceptabilité du traitement permettant de se reporter à d'autres valeurs.

ANNEXES

1. REFERENCES

¹ Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Chest 1992; 101: 1644-55

- ⁶ Adrie C, Alberti C, Chaix-Couturier C, Azoulay E, De Lassence A, Cohen Y, Meshaka P, Cheval C, Thuong M, Troche G, Garrouste-Orgeas M, Timsit JF. Epidemiology and economic evaluation of severe sepsis in France: Age, severity, infection site, and place of acquisition (community, hospital, or intensive care unit) as determinants of workload and cost. J Crit Care. 2005 Mar;20(1):46-58.
- ⁷ Le Gall JR, Klar J, Lemeshow S, Saulnier F, Alberti C, Artigas A, Teres D. The Logistic Organ Dysfunction system. A new way to assess organ dysfunction in the intensive care unit. ICU Scoring Group. JAMA. 1996 Sep 11;276(10):802-10.
- ⁸ Lee WL, Downey GP. Coagulation inhibitors in sepsis and disseminated intravascular coagulation. Intensive Care Med 2000; 26: 1701-6.
- ⁹ Dhainaut JF, Fisher CJ. Concluding discussion of the Margaux conference on critical illness: activation of the coagulation system in critical illnesses. Crit Care Med 2000; 28: S88-9.
- ¹⁰ Wheeler AP, Bernard GR. Treating patients with severe sepsis. N Engl J Med 1999; 340 (3): 207-14.
- ¹¹ NICE. Drotrecogin alfa (activated) for severe sepsis. Technology appraisal n°84, september 2004.
- ¹² Quartin AA, Schein RM, Kett DH, Peduzzi PN. Magnitude and duration of the effect of sepsis on survival. Department of Veterans Affairs Systemic Sepsis Cooperative Studies Group. JAMA 1997 Apr 2;277(13):1058-63
- ¹³ Brun-Buisson C, Roudot-Thoraval F, Girou E, Grenier-Sennelier C, Durand-Zaleski I. The costs of septic syndromes in the intensive care unit and influence of hospital-acquired sepsis. Intensive Care Med. 2003 Sep;29(9):1464-71. Epub 2003 Jul 10.
- ¹⁴ Schmid A, Pugin J, Chevrolet JC, Marsch S, Ludwig S, Stocker R, Finnern H. Burden of illness imposed by severe sepsis in Switzerland. Swiss Med Wkly. 2004 Feb 21;134(7-8):97-102.
- ¹⁵ Riou França L, Guidet B, Le Lay K, Aegerter P, Bouhassira M, Meshaka P, Launois R. Cost-effectiveness of drotrecogin alfa (activated) in the treatment of severe sepsis in France. Soumis à publication.
- ¹⁶ Riou França L, Launois R, Guidet B, Aegerter P, Bénard S, Pinton P, Meshaka P. Cost-Effectiveness of drotrecogin alfa (activated) in the treatment of severe sepsis with multiple organ failure in France. iHEA. San Francisco. Juillet 2003.
- ¹⁷ Guidet B, Aegerter P, CUB-Réa. Base de données en réanimation : saisie, contrôle, utilisation. In: Desmonts JM, Lemaire F, Marty J, Schlemmer B, editors. PMSI et réanimation. Paris: Masson; 2000. p. 13-23.
- ¹⁸ Dhainaut JF, Yan SB, Margolis BD, Lorente JA, Russell JA, Freebairn RC, Spapen HD, Riess H, Basson B, Johnson G 3rd, Kinasewitz GT; PROWESS Sepsis Study Group. Drotrecogin alfa (activated) (recombinant human activated protein C) reduces host coagulopathy response in patients with severe sepsis. Thromb Haemost. 2003 Oct:90(4):642-53.
- ¹⁹ Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, Steingrub JS, Garber GE, Helterbrand JD, Ely EW, Fisher CJ Jr; Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. N Engl J Med. 2001 Mar 8;344(10):699-709.

28, rue d'Assas – 75006 Paris – France Email: reesfrance@wanadoo.fr Site Internet: http://www.rees-france.com

² Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B; EPISEPSIS Study Group. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. Intensive Care Med. 2004 Apr;30(4):580-8. Epub 2004 Mar 02.

³ Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a european/north american multicenter study. JAMA 1993; 270: 2957-63

⁴ Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med. 1996 Jul;22(7):707-10.

⁵ Bernard GR, Macias WL, Joyce DE, Williams MD, Bailey J, Vincent JL. Safety assessment of drotrecogin alfa (activated) in the treatment of adult patients with severe sepsis. Crit Care. 2003 Apr;7(2):155-63. Epub 2003 Feb

- ²⁰ Angus DC, Laterre PF, Helterbrand J, Ely EW, Ball DE, Garg R, Weissfeld LA, Bernard GR; PROWESS Investigators. The effect of drotrecogin alfa (activated) on long-term survival after severe sepsis. Crit Care Med. 2004 Nov;32(11):2199-206.
- ²¹ Bernard GR, Macias WL, Joyce DE, Williams MD, Bailey J, Vincent JL. Safety assessment of drotrecogin alfa (activated) in the treatment of adult patients with severe sepsis. Crit Care. 2003 Apr;7(2):155-63. Epub 2003 Feb 28.
- ²² Manns BJ, Lee H, Doig CJ, Johnson D, Donaldson C. An economic evaluation of activated protein C treatment for severe sepsis. N Engl J Med. 2002 Sep 26:347(13):993-1000.
- ²³ Angus DC, Linde-Zwirble WT, Clermont G, Ball DE, Basson BR, Elv EW, Laterre PF, Vincent JL, Bernard G, van Hout B; PROWESS Investigators. Cost-effectiveness of drotrecogin alfa (activated) in the treatment of severe sepsis. Crit Care Med. 2003 Jan;31(1):1-11.
- ²⁴ Fryback DG, Dasbach EJ, Klein R, Klein BE, Dorn N, Peterson K, Martin PA. The Beaver Dam Health Outcomes Study: initial catalog of health-state quality factors. Med Decis Making. 1993 Apr-Jun;13(2):89-102.
- ²⁵ Fowler RA, Hill-Popper M, Stasinos J, Petrou C, Sanders GD, Garber AM. Cost-effectiveness of recombinant human activated protein C and the influence of severity of illness in the treatment of patients with severe sepsis. J Crit Care. 2003 Sep;18(3):181-91; discussion 191-4.
- ²⁶ Betancourt M, McKinnon PS, Massanari RM, Kanji S, Bach D, Devlin JW. An evaluation of the cost effectiveness of drotrecogin alfa (activated) relative to the number of organ system failures. Pharmacoeconomics. 2003;21(18):1331-40.
- ²⁷ Misset B, Naiditch M, Saulnier F, Fosse JP, Pinsard M, Harari A, Blériot JP, Comar L, François G, Garrigues B, Guidon-Attali C, Jars-Guincestre MC. Construction d'une classification médico-économique des patients de réanimation fondée sur les suppléances d'organes Réan Urg 1998; 7:367-374.
- ²⁸ Launois R, Riou França L, Guidet B, Aegerter P, Huet X, Meshaka P, . Cost-effectiveness analysis of drotrecogin alfa (activated) as a treatment for severe sepsis in hospitalised patients. Crit Care 2002; 6(supp. 1):116.
- ²⁹ Sacristan JA, Prieto L, Huete T, Artigas A, Badia X, Chinn C, Hudson P. Coste-efectividad de drotrecogina alfa (activada) en el tratamiento de la sepsis grave en España. Gac Sanit. 2004 Jan-Feb; 18(1):50-7.
- ³⁰ Neilson AR, Burchardi H, Chinn C, Clouth J, Schneider H, Angus D. Cost-effectiveness of drotrecogin alfa (activated) for the treatment of severe sepsis in Germany. J Crit Care. 2003 Dec;18(4):217-27. Erratum in: J Crit Care. 2004 Mar:19(1):66.
- ³¹ Schmid A, Burchardi H, Clouth J, Schneider H, Burden of illness imposed by severe sepsis in Germany, Eur J Health Econ. 2002;3(2):77-82.
- ³² Davies A, Ridley S, Hutton J, Chinn C, Barber B, Angus DC. Cost effectiveness of drotrecogin alfa (activated) for the treatment of severe sepsis in the United Kingdom. Anaesthesia. 2005 Feb;60(2):155-62.
- ³³ Green C, Dinnes J, Takeda A, Shepherd J, Hartwell D, Cave C, Payne E, Cuthbertson BH. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of drotrecogin alfa (activated) (Xigris) for the treatment of severe sepsis in adults: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2005 Mar;9(11):1-126, iii-iv.
- ³⁴ Wright JC, Plenderleith L, Ridley SA. Long-term survival following intensive care: subgroup analysis and comparison with the general population. Anaesthesia. 2003 Jul;58(7):637-42.
- ³⁵ Frampton JE, Foster RH. Drotrecogin alfa (activated): a pharmacoeconomic review of its use in severe sepsis. Pharmacoeconomics. 2004;22(7):445-76.
- ³⁶ Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, Korach JM, Capellier G, Cohen Y, Azoulay E, Troche G, Chaumet-Riffaut P, Bellissant E. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. JAMA. 2002 Aug 21;288(7):862-71.
- ³⁷ Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D, Kupfer Y. Corticosteroids for severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. BMJ. 2004 Aug 28;329(7464):480. Epub 2004 Aug 2.
- ³⁸ Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, Debouverie M, Audibert G, Larcan A. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. Crit Care Med. 1998 Apr;26(4):645-50.
- ³⁹ Briegel J, Forst H, Haller M, Schelling G, Kilger E, Kuprat G, Hemmer B, Hummel T, Lenhart A, Heyduck M, Stoll C, Peter K. Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double-blind, single-center study. Crit Care Med. 1999 Apr;27(4):723-32.
- ⁴⁰ Chawla K, Kupfer Y, Tessler S. Hydrocortisone reverses refractory septic shock. Crit Care Med 1999; 27(1S) Supplement:33A.
- ⁴¹ Yildiz O, Doganay M, Aygen B, Guven M, Keleutimur F, Tutuu A. Physiological-dose steroid therapy in sepsis [ISRCTN36253388]. Crit Care. 2002 Jun;6(3):251-9. Epub 2002 Apr 19.
- ⁴² Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med. 2001 Nov 8;345(19):1368-77.

28, rue d'Assas – 75006 Paris – France Tél. 33 (0)1 44 39 16 90 – Fax 33 (0)1 44 39 16 92 Email: reesfrance@wanadoo.fr Site Internet: http://www.rees-france.com

134

- ⁴³ Martin C, Garnier F, Vallet B. Recommandations pour la prise en charge du sepsis sévère et du choc septique. Survivre au sepsis (Surviving sepsis campaign). Ann Fr Anesth Reanim. 2005 Apr;24(4):440-3.
- ⁴⁴ Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, Gea-Banacloche J, Keh D, Marshall JC, Parker MM, Ramsay G, Zimmerman JL, Vincent JL, Levy MM. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Intensive Care Med. 2004 Apr;30(4):536-55. Epub 2004 Mar 3.
- ⁴⁵ Launois R. Un coût, des coûts, quels coûts? Journal d'Economie Médicale 1999, T.17, N°1, 77-82.
- ⁴⁶ Launois R, Vergnenègre A, Garrigues B. Notions et mesure des coûts en fonction de la perspective choisie. Bull cancer 2003 ; 90(11) : 946-54.
- ⁴⁷ Cullen DJ, Civetta JM, Briggs BA, Ferrara LC. Therapeutic intervention scoring system: a method for quantitative comparison of patient care. Crit Care Med. 1974 Mar-Apr;2(2):57-60.
- ⁴⁸ Keene AR, Cullen DJ. Therapeutic Intervention Scoring System: update 1983. Crit Care Med. 1983 Jan:11(1):1-3.
- ⁴⁹ Saulnier F. et al. Indicateur simplifié de la charge en soins spécifique à la réanimation : le PRN Réa. Réan Urg 1995.4:559-569.
- ⁵⁰ Loirat P, Descamps JM, De Poupourville G. Groupe d'études multicentriques. Validation du système de mesure d'activité OMEGA. Réan Soins Intens Méd Urg 1988 ; 4 :387.
- ⁵¹ Brivet F . Les indices thérapeutiques. In : Le Gall JR, Loirat P, ed. Evaluation en réanimation. Paris : Masson ; 1990. p. 109-26.
- ⁵² Saulnier F, Durocher A, Beuscart R et al. Evaluation comparée de la charge thérapeutique et de la gravité des malades de réanimation. Réan Soins Intens Méd Urg 1987; 3 (3): 137-9
- Launois R. L'évaluation socio-économique : une discipline entre recherche clinique et études observationnelles. Bull cancer 2003 ; 90(1) : 97-104.
- ⁵⁴ Schafer, J.L. (1997), Analysis of Incomplete Multivariate Data, New York: Chapman and Hall.
- ⁵⁵ Localio AR, Berlin JA, Ten Have TR, Kimmel SE. Adjustments for center in multicenter studies: an overview. Ann Intern Med. 2001 Jul 17;135(2):112-23.
- ⁵⁶ Rosenbaum P, Ruben D. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. Biometrika. 1983;70:41-55.
- ⁵⁷ Thomson, S.G. and Barber, J.A. How should cost data in pragmatic randomised trials be analysed? British Medical Journal. 2000;320:1197-1200.
- ⁵⁸ O'Hagan A., Stevens J.W. Assessing and Comparing Costs: How Robust are the bootstrap and the methods based on asymptotic normality? Health Economics 2003;12:33-49.
- ⁵⁹ D.W. Zimmerman. Statistical Significance Levels of Nonparametric Tests Biased by Heterogenous Variances of Treatment Groups. Journal of General Psychology, Oct 2000
- ⁶⁰ A. Desgagné, A.M. Castilloux, J.F. Angers, J. LeLorier (1998). The Use of the Bootstrap Statistical Method for the Pharmacoeconomic Cost Analysis of Skewed Data. Pharmacoeconomics, 13, 487-497.
- ⁶¹ A. Briggs, R. Nixon, S. Dixon, S. Thomson. Parametric modelling of cost data : some simulation evidence. Health Economics (in press).
- ⁶² Chaix C, Durand-Zaleski I, Alberti C, Brun-Buisson C. A model to compute the medical cost of patients in intensive care. Pharmacoeconomics 1999 Jun; 15(6); 573-582
- ⁶³ Sznajder M, Leleu G, Buonamico G, Auvert B, Aegerter P, Merliere Y, Dutheil M, Guidet B, Le Gall JR. Estimation of direct cost and resource allocation in intensive care: correlation with Omega system. Intensive Care Med, 1998 Jun; 24(6):582-9
- ⁶⁴ Sznajder M, Aegerter P, Launois R, Merliere Y, Guidet B, CubRea. A cost-effectiveness analysis of stays in intensive care units. Intensive Care Med. 2001 Jan;27(1):146-53.
- ⁶⁵ M. Löthgren, N. Zethraeus, Definition, Interpretation and Calculation of Cost-Effectiveness Acceptability Curves. Health Economics, 9: 623-630 (2000)
- ⁶⁶ Laupacis A, Feeny D, Detsky AS, Tugwell PX. How attractive does a new technology have to be to warrant adoption and utilization? Tentative guidelines for using clinical and economic evaluations. CMAJ. 1992 Feb 15;146(4):473-81.
- ⁶⁷ Tengs TO, Adams ME, Pliskin JS, Safran DG, Siegel JE, Weinstein MC, Graham JD. Five-hundred life-saving interventions and their cost-effectiveness. Risk Anal. 1995 Jun;15(3):369-90.
- ⁶⁸ Eichler HG, Kong SX, Gerth WC, Mavros P, Jonsson B. Use of cost-effectiveness analysis in health-care resource allocation decision-making: how are cost-effectiveness thresholds expected to emerge? Value Health. 2004 Sep-Oct;7(5):518-28.
- ⁶⁹ Devlin N, Parkin D. Does NICE have a cost-effectiveness threshold and what other factors influence its decisions? A binary choice analysis. Health Econ. 2004 May;13(5):437-52.
- ⁷⁰ Hirth RA, Chernew ME, Miller E, Fendrick AM, Weissert WG. Willingness to pay for a quality-adjusted life year: in search of a standard. Med Decis Making. 2000 Jul-Sep;20(3):332-42.

28, rue d'Assas – 75006 Paris – France

Tél. 33 (0)1 44 39 16 90 – Fax 33 (0)1 44 39 16 92

Email : reesfrance@wanadoo.fr

Site Internet : http://www.rees-france.com

Dunn D, Babiker A, Hooker M, Darbyshire J. The dangers of inferring treatment effects from observational data: a case study in HIV infection. Control Clin Trials. 2002 Apr;23(2):106-10.
 Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of

research designs. N Engl J Med. 2000 Jun 22;342(25):1887-92.

2. INDICES DE GRAVITE ET INDICES THERAPEUTIQUES EMPLOYES

2.1. L'Indice de Gravité Simplifié de deuxième génération (IGS II)

Age (an.) FC	26	13	12	11	9	7	6	5	4	3	2	0 <40 70-	1	2	3	120-	6	7 40-59	8	9	10	12 60-69	15 70-74	16 75-79	17	18 ≥80
(batt/mn)				<40							40-69	119				159		≥160								
PAS		70						50.00				100-		- 200												
(mmHg)		<70						70-99				199		≥200												
Température												<39			≥39											
(°C)												<39			≥39											
Si VM ou																										
CPAP				<100	100- 199		≥200																			
PaO ₂ /FiO ₂				<100	199		≥200																			
(mmHg)																										
Diurèse				<0,5					0,50-			≥l														
(L/j)				<0,5					0,99			_,														
Urée												<10					10-				≥30					
(mmol/L)																	29,9				_50					
GB (/mm ³)			<1,0									1-19,9			≥20											
Kaliémie										<3		3-4,9			≥5											
(mmol/L)																										
Natrémie								<125				125- 144	≥145													
(mmol/L)												144	_													
HCO ₃ -							<15			15-19		≥20														
(mEq/L)																										
Bilirubine												<68,4				68,4- 102,5				≥102, 6						
(µmol/L)																102,5				0						
Score de	<6	6-8				9-10		11-13				14-15														
Glasgow																										
Maladies																				Meta	Hema				SIDA	
chroniques																										
Type d'admission												CP					Med		CU							

FC: fréquence cardiaque; PAS: pression artérielle systolique; VM: ventilation mécanique; CPAP: continuous positive airwaiy pressure, PaO_2/FiO_2 : pression partielle en oxygène; GB: globules blancs; Meta: cancer métastasé; Héma: maladie hématologique maligne; CP: chirurgie programmée (l'intervention chirurgicale est prévue au moins 24h avant l'opération); Med: malade médical; CU: chirurgie non programmée.

2.2. LOD

				Points LOD			
Défaillance	5	3	1	0	1	3	5
Neurologique							
Score de Glasgow	3 à 5	6 à 8	9 à 13	14 à 15			
Cardiovasculaire							
FC (battements/min)	< 30			30 à 139	≥ 140		
PAS (mmHg)	< 40	40 à 69	70 à 89	90 à 239	240 à 269	≥ 270	
Rénale							
Urée sanguine (g/l)				< 0,36	0,36 à 0,59	0,6 à 1,19	≥ 1,2
Azote uréique sérique (mg/dl)				< 17	17 à 27,99	28 à 55,99	≥ 56
Créatinine (mg/dl)				< 1,20	1,20 à 1,59	≥ 1,60	
Diurèse(L/j)	< 0,5	0,5 à 0,74		0,75 à 9,99		≥ 10	
Pulmonaire							
PaO ₂ /FiO ₂ sur VM ou		< 150	≥ 150	Pas de VM, de			
CPAP				CPAP ou de IPAP			
Hématologique							
Leucocytes (10 ⁹ .L ⁻¹)		< 1,0	1,0 à 2,4	2,5 à 49,9	$\geq 50,0$		
Plaquettes (10 ⁹ .L ⁻¹)			< 50	≥ 50			
Hépatique							
Bilirubine (mg/dl)				< 2,0	≥ 34,2		
Prothrombine temps (s)				≤ 3	> 3		

 $^{\ ^*}$ FC : Fréquence cardiaque ; PAS : Pression Artérielle Systolique

28, rue d'Assas – 75006 Paris – France
Email : reesfrance@wanadoo.fr

Tél. 33 (0)1 44 39 16 90 – Fax 33 (0)1 44 39 16 92
Site Internet : http://www.rees-france.com

2.3. Oméga

Catégo	rie I : actes à relever une fois par jour	ICR
D100	Trachéotomie : mise en place ou surveillance	6
D101	Drains thoraciques/péricardiques : mise en place ou surveillance	6
D102	Entraînement à la ventilation à domicile	6
D103	Cathéter central ou Désilet : mise en place ou surveillance	3
D104	Cathéter artériel pulmonaire : mise en place ou surveillance	6
D105	Cathéter artériel : mise en place ou surveillance	3
D106	Sonde d'entraînement électrosystolique : mise en place ou surveillance	3
D107	Intubation : mise en place ou surveillance	6
D108	Contrepulsion aortique : mise en place ou surveillance	10
D109	Cardioversion	3
D110	Traitement d'un arrêt circulatoire	10
D111	Utilisation de drogues vasoactives	6
D112	Utilisation de fibrinolytiques	10
D113	Perfusion de dérivés sanguins, volume > ½ masse sanguine en 24 heures	10
D114	Lavage gastrique	1
D117	Alimentation parentérale : 35 calories/kg/jour pendant au moins 10 jours	6
D118	Alimentation entérale : 35 calories/kg/jour pendant au moins 10 jours, à débit constant	3
D119	Réinjection d'ascite	10
D120	Tamponnement de varices oesophagiennes : mise en place ou surveillance	3
D121	Shunt artério-veineux : mise en place ou surveillance	10
D122	Sonde urétérale : mise en place ou surveillance	3
D123	Cathéter sus-pubien : mise en place ou surveillance	1
D124	Traction orthopédique complexe	6
D125	Bilans neurologiques rapprochés	1
D126	Drainage de liquide céphalo-rachidien	1
D127	Monitorage de la pression intracrânienne	3
D128	Sédation de plus de 24 heures	6
D130	Ponction-lavage péritonéale	3
	rie II : actes à relever à chaque utilisation	10
D150	Epuration extrarénale séquentielle ou épuration extracorporelle séquentielle	10
D151	Plasmaphérèse	10
D152	Endoscopie bronchique, y compris lavage alvéolaire, dans le service	3
D153	Endoscopie digestive dans le service	3
D154	Oxygénothérapie hyperbarre dans le service	10
D155	Préparation et accompagnement de transport hors du service de réanimation	3
D156	Préparation de transport par le SMUR	1
D157	Echographie dans le service	3
D158	Scintigraphie dans le service	6
D159	Angiographie dans le service	10
D160	Préparation, accompagnement ou accueil au retour de bloc opératoire	6
	rie III : actes à relever chaque jour	6
D115	Pansement chirurgical complexe	6
D116	Réinstillation digestive	6
D129	Isolement d'un malade en chambre stérile ou isolateur Ventilation spontanée avec PEP et CPAP	10
D170		10
D171	Ventilation mécanique	10
D172	Dialyse péritonéale continue ou hémofiltration continue	10
D177	Enfant sous incubateur	1
D179	Surveillance continue de réanimation	4

ICR : indice de complexité relative

3. POINTS W ET POINTS ICR, CCAM V1

Code PREMISS	Libellé	CCAM V1	Point ICR	Point W
Système ci	rculatoire			
DERP005	Stimulation cardiaque temporaire, par voie veineuse transcutanée	DERP005	99	25
DERP003	Choc électrique cardiaque externe, en dehors de l'urgence	DERP003	72	88
DERP004	Choc électrique cardiaque externe, en urgence	DERP004	41	78
DCJB002	Évacuation d'une collection du péricarde, par voie transcutanée	DCJB002	129	125
DCJB001	Drainage d'une collection du péricarde, par voie transcutanée	DCJB001	129	125
DCJA001	Drainage d'une collection du péricarde, par thoracotomie ou par abord infraxiphoïdien	DCJA001	150	297
DGMF001	Pose d'un ballon de contrepulsion diastolique intraaortique, par voie artérielle transcutanée	DGLF006	204	193
DGMA014	Pose d'un ballon de contrepulsion diastolique intraaortique, par abord artériel périphérique	DGLA002	138	223
EQQP006	Suppléance hémodynamique par dispositif de contrepulsion diastolique intraaortique, par 24 heures	EQMP001	144	143
EQLA002	Pose d'une circulation extracorporelle en urgence pour assistance circulatoire, par abord direct des vaisseaux périphériques	EQLA002	149	334
EQQP004	Surveillance continue d'une circulation extracorporelle pour assistance circulatoire, par 24 heures	EQQP004	240	423
EQMD002	Ressuscitation cardiorespiratoire avec intubation intratrachéale, dans un bloc médicotechnique	DKMD002	78	363
EQMD001	d'un bloc medicotechnique	DKMD001	92	429
EQLF001	Injection intraveineuse continue de dobutamine ou de dopamine à débit $< 8 \mu g/kg/mn$, ou de dopexamine en dehors de la période néonatale, par 24 heures	EQLF001	45	74
EQLF003	Injection intraveineuse continue de dobutamine ou de dopamine à débit > $8\mu g/kg/mn$, d'adrénaline ou de noradrénaline en dehors de la période néonatale, par 24 heures	EQLF003	74	150
EQLF002	Perfusion intraveineuse de produit de remplissage à un débit supérieur à 50ml/kg en moins de 24 heures	EQLF002	60	103
Système re	espiratoire			
GGJB001	Drainage d'un épanchement de la cavité pleurale, par voie transcutanée sans guidage	GGJB001	51	110
GGJB003	Lavage pleural, avec pose de drain par voie transcutanée	GGLB006	54	97
GGJB004	Irrigation-lavage pleurale	GGJB006	43	53
GELD004	Intubation trachéale	GELD004	15	85
GELD002	Intubation trachéale en dehors d'un plateau technique	GELD002	22	130
GELE004	Intubation trachéale, par fibroscopie ou dispositif laryngé particulier	GELE004	42	105
GLLD012	Ventilation mécanique continue au masque facial pour suppléance ventilatoire, par 24 heures	GLLD012	66	155
GLLD015	Ventilation mécanique intratrachéale avec PEP ≤ 6 et FiO2 ≥ 60%, par 24 heures	GLLD015	35	82
GLLD008	Ventilation mécanique intratrachéale avec PEP > 6 et/ou FiO2 > 60%, par 24 heures $^{\square}$	GLLD008	53	137
GLLD004	Ventilation mécanique intratrachéale avec PEP $>$ 6 et/ou FiO2 $>$ 60%, avec technique de décubitus ventral alterné par 24 heures	GLLD004	95	225

Email: reesfrance@wanadoo.fr Site Internet: http://www.rees-france.com

OLI BAAS				
GLLD007	Ventilation mécanique à poumons séparés, par 24 heures	GLLD007	94	273
GLLD011	Ventilation à fréquence supérieure à 80 par minute, par 24 heures	GLLD011	50	155
GLLD009	Ventilation par oscillations à haute fréquence, par 24 heures	GLLD009	54	155
GLLD003	Ventilation spontanée au masque facial, par canule nasale ou par canule nasopharyngée, sans aide inspiratoire, avec pression expiratoire positive [PEP], par 24 heures	GLLD003	42	111
GLLD006	Ventilation spontanée sur sonde d'intubation trachéale, par 24 heures	GLLD006	28	66
GLLD013	Ventilation spontanée sur trachéotomie au cours d'un sevrage de ventilation mécanique, par 24 heures	GLLD013	17	45
GLLP004	Ventilation barométrique ou volumétrique non invasive au masque facial pendant au moins 2 heures cumulées au cours des 12 heures, pour insuffisance respiratoire aigüe	GLLD019	93	88
GLLP001	Oxygénothérapie avec surveillance continue de l'oxymétrie, en dehors de la ventilation mécanique, par 24 heures	GLLD017	22	49
GLLD014	Oxygénothérapie hyperbare sans utilisation de ventilation mécanique ni d'agent pharmacologique vasoactif	GLLD020	40	141
GLLD001	Oxygénothérapie hyperbare avec utilisation de ventilation mécanique et d'agent pharmacologique vasoactif	GLLD001	70	352
Système ré				
JDLF001	Pose d'un cathéter intravésical, par voie transcutanée suprapubienne	JDLF001	36	90
JDJD002	Décaillotage de la vessie par sonde, par voie urétrale	JDJD002	52	68
JVJF002	Épuration extrarénale par hémodialyse, hémodiafiltration ou hémofiltration discontinue pour insuffisance rénale aigüe, par 24 heures	JVJF002	100	155
JVJF005	Épuration extrarénale par hémodialyse, hémodiafiltration ou hémofiltration continue pour insuffisance rénale aigüe, par 24 heures	JVJF005	128	200
Système di				
HPHB001	Ponction-lavage du péritoine, avec pose de cathéter intrapéritonéal par voie transcutanée	HPHB001	54	136
EHBD001	Tamponnement de varices œsogastriques par sonde à ballonnet	EHBD001	40	61
EHSF001	Embolisation de varices oesophagiennes ou des branches intrahépatiques de la veine porte, par voie veineuse transcutanée ou par voie transpariétohépatique	EHSF001	47.5	
İ			475	382
EDSF005	Embolisation sélective ou hypersélective d'une artère digestive, par voie artérielle transcutanée	EDSF005	557	382
EDSF005 EDSF012		EDSF005 EDSF012		
	artérielle transcutanée Embolisation sélective ou hypersélective de plusieurs artères digestives, par		557	320
EDSF012	artérielle transcutanée Embolisation sélective ou hypersélective de plusieurs artères digestives, par voie artérielle transcutanée Embolisation suprasélective d'une artère digestive, par voie artérielle	EDSF012	557 624	320 361
EDSF012 EDSF006	artérielle transcutanée Embolisation sélective ou hypersélective de plusieurs artères digestives, par voie artérielle transcutanée Embolisation suprasélective d'une artère digestive, par voie artérielle transcutanée Embolisation suprasélective de plusieurs artères digestives, par voie	EDSF012 EDSF006	557 624 591	320 361 358
EDSF012 EDSF006 EDSF015	artérielle transcutanée Embolisation sélective ou hypersélective de plusieurs artères digestives, par voie artérielle transcutanée Embolisation suprasélective d'une artère digestive, par voie artérielle transcutanée Embolisation suprasélective de plusieurs artères digestives, par voie artérielle transcutanée	EDSF012 EDSF006 EDSF015	557624591720263	320 361 358 408
EDSF012 EDSF006 EDSF015 HFPA001	artérielle transcutanée Embolisation sélective ou hypersélective de plusieurs artères digestives, par voie artérielle transcutanée Embolisation suprasélective d'une artère digestive, par voie artérielle transcutanée Embolisation suprasélective de plusieurs artères digestives, par voie artérielle transcutanée Embolisation suprasélective de plusieurs artères digestives, par voie artérielle transcutanée Gastrotomie à visée thérapeutique, par laparotomie Duodénotomie à visée thérapeutique ou duodénectomie partielle, par	EDSF012 EDSF006 EDSF015 HFPA001	557624591720263	320 361 358 408 308
EDSF012 EDSF006 EDSF015 HFPA001 HGPA001	artérielle transcutanée Embolisation sélective ou hypersélective de plusieurs artères digestives, par voie artérielle transcutanée Embolisation suprasélective d'une artère digestive, par voie artérielle transcutanée Embolisation suprasélective de plusieurs artères digestives, par voie artérielle transcutanée Embolisation suprasélective de plusieurs artères digestives, par voie artérielle transcutanée Gastrotomie à visée thérapeutique, par laparotomie Duodénotomie à visée thérapeutique ou duodénectomie partielle, par laparotomie Hémostase de lésion de l'œsophage, de l'estomac et/ou du duodénum sans laser, par oeso-gastro-duodénoscopie Hémostase de lésion de l'œsophage, de l'estomac et/ou du duodénum avec laser, par oeso-gastro-duodénoscopie	EDSF012 EDSF006 EDSF015 HFPA001 HGPA001	557 624 591 720 263 260	320 361 358 408 308 345
EDSF012 EDSF006 EDSF015 HFPA001 HGPA001 HESE002	artérielle transcutanée Embolisation sélective ou hypersélective de plusieurs artères digestives, par voie artérielle transcutanée Embolisation suprasélective d'une artère digestive, par voie artérielle transcutanée Embolisation suprasélective de plusieurs artères digestives, par voie artérielle transcutanée Embolisation suprasélective de plusieurs artères digestives, par voie artérielle transcutanée Gastrotomie à visée thérapeutique, par laparotomie Duodénotomie à visée thérapeutique ou duodénectomie partielle, par laparotomie Hémostase de lésion de l'œsophage, de l'estomac et/ou du duodénum sans laser, par oeso-gastro-duodénoscopie Hémostase de lésion de l'œsophage, de l'estomac et/ou du duodénum avec	EDSF012 EDSF006 EDSF015 HFPA001 HGPA001 HESE002	557 624 591 720 263 260 98	320 361 358 408 308 345 168
EDSF012 EDSF006 EDSF015 HFPA001 HGPA001 HESE002 HESE001 HHSE004	artérielle transcutanée Embolisation sélective ou hypersélective de plusieurs artères digestives, par voie artérielle transcutanée Embolisation suprasélective d'une artère digestive, par voie artérielle transcutanée Embolisation suprasélective de plusieurs artères digestives, par voie artérielle transcutanée Embolisation suprasélective de plusieurs artères digestives, par voie artérielle transcutanée Gastrotomie à visée thérapeutique, par laparotomie Duodénotomie à visée thérapeutique ou duodénectomie partielle, par laparotomie Hémostase de lésion de l'œsophage, de l'estomac et/ou du duodénum sans laser, par oeso-gastro-duodénoscopie Hémostase de lésion de l'œsophage, de l'estomac et/ou du duodénum avec laser, par oeso-gastro-duodénoscopie Hémostase de lésion du côlon sans laser, par rectosigmoïdoscopie ou coloscopie partielle Hémostase de lésion du côlon sans laser, par coloscopie totale	EDSF012 EDSF006 EDSF015 HFPA001 HGPA001 HESE002 HESE001	557 624 591 720 263 260 98 108 104	320 361 358 408 308 345 168
EDSF012 EDSF006 EDSF015 HFPA001 HGPA001 HESE002 HESE001 HHSE004	artérielle transcutanée Embolisation sélective ou hypersélective de plusieurs artères digestives, par voie artérielle transcutanée Embolisation suprasélective d'une artère digestive, par voie artérielle transcutanée Embolisation suprasélective de plusieurs artères digestives, par voie artérielle transcutanée Embolisation suprasélective de plusieurs artères digestives, par voie artérielle transcutanée Gastrotomie à visée thérapeutique, par laparotomie Duodénotomie à visée thérapeutique ou duodénectomie partielle, par laparotomie Hémostase de lésion de l'œsophage, de l'estomac et/ou du duodénum sans laser, par oeso-gastro-duodénoscopie Hémostase de lésion de l'œsophage, de l'estomac et/ou du duodénum avec laser, par oeso-gastro-duodénoscopie Hémostase de lésion du côlon sans laser, par rectosigmoïdoscopie ou coloscopie partielle	EDSF012 EDSF006 EDSF015 HFPA001 HGPA001 HESE002 HESE001 HHSE004	557 624 591 720 263 260 98 108 104	320 361 358 408 308 345 168 181 124

HSLF002	Alimentation parentérale avec apport de 20 à 35 kcal/kg/jour	HSLF002	19	42
HSLF003	Alimentation parentérale avec apport de plus de 35 kcal/kg/jour	HSLF003	22	49
HSLD001	Alimentation entérale par sonde avec apport de 20 à 35 kcal/kg/jour	HSLD001	13	31
HSLD002	Alimentation entérale par sonde avec apport de plus de 35 kcal/kg/jour	HSLD002	16	37
HSLF001	Alimentation entérale et parentérale, avec apport de plus de 35 kcal/kg/jour	HSLF001	23	49
Système hé	ématopoïétique			
FEJF002	Séance non programmée de soustraction thérapeutique de plasma avec perfusion de produit de substitution pour affection aiguë	FEJF002	190	300
	Exsanguinotransfusion d'épuration ou de substitution	FELF012	168	322
FELF004	Transfusion de concentré globulaire à un débit supérieur à une demimasse sanguine chez l'adulte ou à 40ml/kg chez le nouveau-né en moins de 24 heures	FELF004	60	106
FELF001	Transfusion de plus d'une demimasse sanguine, au cours d'une intervention sous anesthésie générale ou locorégionale	FELF001	31	130
FELF003	Injection intraveineuse simultanée de deux des produits sanguins suivants : plasma frais congelé, plaquettes, facteur antihémophilique, fibrinogène, antithrombine III pour suppléance de coagulopathie, par 24 heures	FELF003	38	104
Système ne	erveux			
ABLB002	Pose d'un capteur ventriculaire de pression intracrânienne, par voie transcrânienne	ABLB002	88	165
ABLB003	Pose d'un capteur extraventriculaire de pression intracrânienne, par voie transcrânienne	ABLB003	91	136
EQLB001	Pose d'un dispositif de mesure de la saturation jugulaire en oxygène, par voie veineuse transcutanée	GLLB001	27	127
ABQB002	Surveillance continue de la pression intracrânienne, par 24 heures	ABQP001	27	126
EQQF005	Surveillance continue de la saturation jugulaire en oxygène par dispositif intraveineux, par 24 heures	GLQP015	58	141
Imagerie /	Endoscopie			
ZZQM004	Échographie transcutanée, au lit du malade	ZZQM004	53	71
ZZQM001	Échographie-doppler transcutanée, au lit du malade	ZZQM001	68	89
_	Échographie transthoracique du cœur et des gros vaisseaux, au lit du malade	_		
	Échographie-doppler transthoracique du cœur et des gros vaisseaux, au lit du malade	DZQM005	71	148
DZQJ006	Échographie-doppler du cœur et des gros vaisseaux par voie œsophagienne, au lit du malade	DZQJ006	85	219
DGQM002	Échographie-doppler de l'aorte abdominale, de ses branches viscérales et des artères iliaques	DGQM002	48	81
DGQM001	inférieurs	DGQM001	64	97
JAQM003	Échographie transcutanée unilatérale ou bilatérale du rein et de la région lombaire	JAQM003	26	40
	Échographie transcutanée de la vessie et/ou de la prostate	JDQM001	28	38
ZCQM008	Échographie transcutanée de l'abdomen	ZCQM008	52	89
DZQH001	Scanographie des vaisseaux du thorax et/ou du cœur	ECQH010	70	99
	Scanographie des vaisseaux du thorax et/ou du cœur, avec scanographie des vaisseaux de l'abdomen et/ou du petit bassin	ECQH011	77	140
ZBQK001	Scanographie du thorax, sans injection intraveineuse de produit de contraste	ZBQK001	57	50
ZBQH001	Scanographie du thorax, avec injection intraveineuse de produit de contraste	ZBQH001	60	65
ZCQK005	Scanographie de l'abdomen ou du petit bassin, sans injection intraveineuse de produit de contraste	ZCQK005	57	56

ZCQH002	Scanographie de l'abdomen ou du petit bassin, avec injection intraveineuse de produit de contraste	ZCQH002	61	73
ZCQK004	Scanographie de l'abdomen et du petit bassin, sans injection intraveineuse de produit de contraste	ZCQK004	62	72
ZCQH001	Scanographie de l'abdomen et du petit bassin, avec injection intraveineuse de produit de contraste	ZCQH001	66	92
ELQH002	Scanographie des vaisseaux de l'abdomen et/ou du petit bassin	ELQH002	71	101
ELQH001	Scanographie des vaisseaux du foie pour étude de la vascularisation à au moins trois temps différents	ELQH001	68	85
ACQK001	Scanographie du crâne et de son contenu, sans injection de produit de contraste	ACQK001	53	34
ACQH003	Scanographie du crâne et de son contenu, avec injection de produit de contraste	ACQH003	58	52
ACQH002	Scanographie du crâne, de son contenu et du thorax, avec injection intraveineuse de produit de contraste	ACQH002	58	86
ACQH004	Scanographie du crâne, de son contenu et du tronc, avec injection intraveineuse de produit de contraste	ACQH004	58	129
EBQH006	Scanographie des vaisseaux cervicaux	EBQH006	72	100
EAQH002	Scanographie des vaisseaux encéphaliques	EAQH002	77	101
EBQH004	Scanographie des vaisseaux cervicocéphaliques	EBQH004	89	144
ACQN001	Remnographie du crâne et de son contenu, sans injection de produit de contraste	ACQN001	105	66
ACQJ002	Remnographie du crâne et de son contenu, avec injection de produit de contraste	ACQJ002	108	78
EDQH008	Artériographie sélective ou hypersélective d'une branche digestive de l'aorte abdominale, par voie artérielle transcutanée	EDQH008	316	209
EDQH006	Artériographie sélective ou hypersélective de plusieurs branches digestives de l'aorte abdominale, par voie artérielle transcutanée	EDQH006	369	231
EDQH007	Artériographie suprasélective de branche digestive de l'aorte abdominale, par voie artérielle	EDQH007	382	272
GEQE004	Fibroscopie bronchique, avec lavage alvéolaire à visée diagnostique	GEQE004	90	143
GEQE009	Fibroscopie bronchique, avec lavage alvéolaire à visée diagnostique, chez un patient intubé ou trachéotomisé	GEQE009	57	133
HEQE002	Endoscopie oeso-gastro-duodénale	HEQE002	63	68
HGQE003	Entéroscopie jéjunale	HGQE003	180	190
HGQE005	Entéroscopie iléale	HGQE005	177	183
HGQE001	Entéroscopie jéjunale avec entéroscopie iléale	HGQE001	263	364
HHQE004	Coloscopie partielle au delà du côlon sigmoïde	HHQE004	69	87
HHQE005	Coloscopie totale avec visualisation du bas-fond cæcal, sans franchissement de l'orifice iléocolique	HHQE005	79	123
HHQE002	Coloscopie totale avec franchissement de l'orifice iléocolique	HHQE002	90	142
HJQE001	Rectosigmoïdoscopie	HJQE001	59	50
Actes géné	raux			
ZZQP001	Surveillance médicalisée du transport intrahospitalier d'un patient non ventilé	ZZQP001	45	90
ZZQP003	Surveillance médicalisée du transport intrahospitalier d'un patient ventilé	ZZQP003	60	200
QZJA013	Parage secondaire de lésion traumatique ou infectieuse de la peau et des tissus mous, sous anesthésie générale ou locorégionale	QZJA013	79	85

4. **PROCEDURES STATISTIQUES**

4.1. Gestion des valeurs manquantes par imputation multiple

L'imputation multiple consiste à générer plusieurs jeux plausibles de données complètes à partir des données incomplètes initialement observées. Chacun des jeux permet d'estimer le paramètre d'intérêt, l'estimateur final correspond à la moyenne des estimateurs sur les données complètes générées. Quant à la variance, elle prend en compte à la fois la variance intra-imputation (à l'intérieur d'un même jeu de données) et la variance inter-imputations (entre les jeux de données générés) afin de prendre correctement en compte l'incertitude relative à la valeur des données manquantes.

Dans l'étude PREMISS, l'imputation multiple a été réalisée par le logiciel IVEware (Imputation and Variance Estimation Software), un ensemble de routines C et FORTRAN qui peuvent être lancées à partir de SAS.

Le principe du logiciel est d'imputer pour chaque individu la valeur manquante conditionnellement aux autres variables observées pour l'individu. Pour chaque variable, on construit un modèle de régression multiple, puis on remplace la valeur manquante en tirant une valeur à partir de la distribution conditionnelle spécifiée par le modèle. xiv

Les variables peuvent appartenir à 5 catégories :

- Continues (ex : IGS à l'entrée en Réa)
- Binaires (ex : VIH+)
- Catégorielles (ex : PaO₂/FiO₂)
- Comptage (aucune variable de ce type dans les caractéristiques initiales)
- Mixtes : variable continue avec une densité de probabilité non nulle à 0 (ex : délai entre l'entrée à l'hôpital et l'entrée en réanimation : il est de 0 pour les entrées directes ou en urgence, ou continu sinon).

Le logiciel permet de limiter le nombre de prédicteurs employés dans chaque modèle de régression : soit en précisant directement leur nombre maximum, soit en ne rajoutant que les variables qui améliorent le R² d'une quantité donnée. Dans notre procédure d'imputation, une variable est incluse comme prédicteur si le R² augmente de 0,01.

Notons que le logiciel ne permet pas de prendre en compte le « clustering » des patients au niveau des unités de réanimation.

On impute les données manquantes 10 fois. On obtient ainsi 10 bases de données sans valeurs manquantes.

Tél. 33 (0)1 44 39 16 90 – Fax 33 (0)1 44 39 16 92 28. rue d'Assas – 75006 Paris – France Email: reesfrance@wanadoo.fr Site Internet: http://www.rees-france.com

xiv Raghunathan TE, Lepkowski JM, Van Hoewyk J, Solenberger P. A Multivariate Technique for Multiply Imputing Missing Values Using a Sequence of Regression Models. Survey Methodology 2001;27(1).

4.2. Méthode du Propensity Score

4.2.1. Estimation

On travaillera, après une première étape d'imputation multiple, sur des données complètes. En effet, si l'on calculait un propensity score à partir des données brutes, on serait amené à exclure d'office 250 patients pour lesquels au moins l'une des caractéristiques initiales est manquante. On se prive ainsi de 23 % de l'échantillon.

Le modèle choisi pour estimer le PS est le modèle de régression logistique (d'autres approches auraient pu être employées, la régression probit par exemple). Le PS d'un patient est alors estimé sur les 10 jeux de données imputés puis synthétisé en un PS final correspondant à la moyenne des 10 PS prédits.

3 modèles concurrents ont été testés :

- Un modèle incluant la totalité des caractéristiques initiales (au nombre de 46) mais aucun terme d'interaction :
- Un modèle ne contenant que les variables liées à la phase de l'étude au seuil de 10 % et celles les moins équilibrées entre les deux phases (différence standardisée supérieure à 10 %)
- Un modèle reprenant le précédant en incluant des termes d'interaction.

Au final, c'est le premier modèle qui est retenu, parce qu'il assure le meilleur équilibre entre les variables après appariement, tout en conservant une taille d'échantillon acceptable.

4.2.2. Emploi

Le PS peut s'employer de trois principales manières pour contrôler les biais de sélection :

- soit pour *stratifier* les patients en sous-populations aux caractéristiques comparables ;
- soit pour *apparier* a posteriori les patients exposés et non exposés (au traitement) ;
- soit pour *ajuster* les modèles multivariés.

Certaines analyses peuvent être plus complexes et combiner plusieurs de ces usages (apparier une population puis construire des modèles ajustés sur le PS, par exemple). Par ailleurs, on peut également construire plusieurs PS si l'on a plusieurs expositions majeures à explorer. Quoi qu'il en soit, l'objectif premier du PS est de simuler un essai clinique randomisé, en s'assurant que les patients traités et non traités ne diffèrent pas quant à leurs caractéristiques de base. Cependant, alors qu'un essai randomisé assure en principe une totale comparabilité des patients (à l'exception du traitement reçu) grâce à la randomisation, le PS ne permet que d'assurer la comparabilité des patients sur les variables mesurées. Tout facteur de confusion non relevé dans le protocole peut donc biaiser les résultats.

En cas d'appariement, la difficulté technique réside dans le choix de la méthode pour faire correspondre un patient non exposé à un patient exposé : le PS étant continu et compris entre 0 et 1, la probabilité de trouver deux patients dont le PS soit identique est nulle. Il faudra par ailleurs trouver un compromis entre un appariement plutôt strict, garantissant une bonne comparabilité des patients mais réduisant de beaucoup la taille d'échantillon (on parle alors d'appariement incomplet, puisque des patients seront exclus de l'analyse faute d'avoir trouvé leur paire), et un appariement moins strict, permettant d'obtenir un échantillon plus important mais moins comparable (on parle alors d'appariement inexact, puisque certaines paires s'avèreront dissemblables). L'appariement inexact est considéré comme préférable lorsque l'on s'intéresse à inférer des résultats sur la population. Il faudra alors avoir recours à des analyses supplémentaires (en pratique, l'ajustement) pour gérer la moindre comparabilité des sujets.

Site Internet: http://www.rees-france.com

143

La *stratification* peut permettre de contourner les problèmes propres à l'appariement. Il est admis dans ce cas que stratifier selon les 5 quintiles du PS permet un contrôle satisfaisant des biais, les estimations résultantes ont tendance à être plus fiables que celles obtenues par simple régression multiple. Tout en conservant les avantages de l'appariement, la stratification permet de travailler sur des échantillons complets. Enfin, la construction même des strates (par quantiles) permet l'obtention d'un estimateur final synthétisant les estimateurs des différentes strates, obtenu par simple moyenne, puisque les effectifs de chaque strate sont en principe les mêmes. Cette technique s'apparente alors à une méthode de *standardisation*.

On peut également procéder à une *pondération* des observations : le poids d'un sujet exposé est alors égal à l'inverse de son PS, celui d'un sujet non exposé est l'inverse du complémentaire du PS (i.e. $w_i = 1/[1-PS_i]$).

Enfin, on peut employer le PS directement dans les analyses multivariées en tant que variable d'ajustement. Les modèles construits incluront donc le PS (plus précisément son logit) mais l'analyse sera faite de manière classique. Cette dernière option est rarement employée : en effet, elle partage les problèmes de tout ajustement multivarié (dépendance au modèle spécifié).

Dans l'analyse PREMISS, nous avons opté pour une méthode d'appariement. L'algorithme d'appariement est dit optimal. Nous avons employé la macro SAS[©] « match »^{xv}. Cette macro cherche à apparier les patients des deux phases en fonction de leur propensity score de manière à minimiser la distance totale entre les PS des patients appariés (calculée comme la valeur absolue de la différence entre les deux PS du couple de patients appariés).

Nous disposons ainsi après appariement d'un échantillon de 840 patients (420 dans chacune des phases), soit 77 % des patients de l'échantillon initial.

4.3. Modélisation des données de comptage

4.3.1. Modèles de Poisson et Binomial Négatif

La distribution de Poisson est utilisée pour modéliser le nombre d'occurrences d'un événement rare. Si la variable aléatoire X suit une loi de Poisson de paramètre μ , alors la probabilité que X soit égale à x est donnée par la formule suivante :

$$P(X = x) = \frac{\mu^x e^{-\mu}}{x!}$$
, $x = 0,1, ..., \text{ où } \mu \text{ est le nombre moyen d'occurrences.}$

Pour cette distribution, la propriété suivante est vérifiée : $E(X) = V(X) = \mu$, ou E(X) désigne l'espérance de la variable aléatoire et V(X) sa variance.

Dans un modèle de Poisson, on suppose que le nombre moyen d'occurrences μ s'exprime, pour chaque individu i, en fonction des ses covariables de la manière suivante :

 $\log(\mu_i) = Z_i$. β où Z est la matrice des covariables et β est le vecteur des paramètres, obtenu par maximum de vraisemblance.

Le modèle binomial négatif (NB en anglais) est une extension du modèle de Poisson pour les variables violant l'hypothèse d'égalité de la moyenne et de la variance. Lorsque la variance est supérieure à la moyenne, on dit qu'il y a sur-dispersion des données, il y a sous-dispersion dans le cas contraire. La probabilité est donnée par la formule qui suit :

$$P(X=x) = \frac{\Gamma(x+1/k)}{\Gamma(x+1)\Gamma(1/k)} \frac{(k\mu)^x}{(1+k\mu)^{x+1/k}}, \quad x = 0,1, ..., \text{ où }:$$

- $\Gamma()$ est la fonction eulérienne/gamma telle que $\Gamma(t) = \int_{0}^{\infty} u^{t-1}e^{-u}du$ et $\Gamma(t+1) = t$. $\Gamma(t)$ pour $t \in IN$ (généralisation de la notion de factorielle);
- μ est le nombre moyen d'occurrences ;
- k est le paramètre de dispersion tel que $Var[X] = \mu + k\mu^2$.

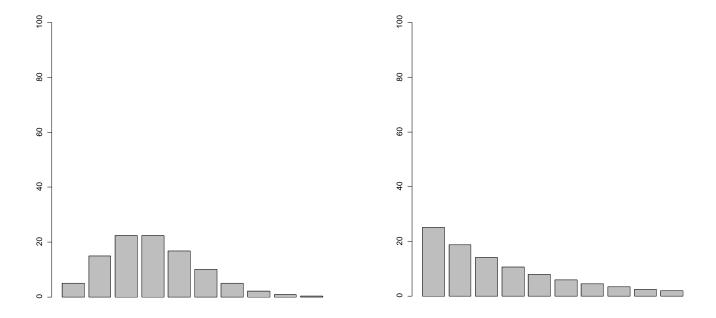
Notons que si k est nul, nous retrouvons le modèle de Poisson. Un test sur la significativité de ce paramètre permet donc de choisir entre les deux modèles.

Ces deux modèles traitent les données dans leur ensemble et n'accordent pas de rôle particulier aux zéros.

Prenons par exemple une variable dont le nombre d'occurrences moyen est de 3. Les probabilités prédites par chacun des modèles sont les suivantes :

Tableau 80 : Prédictions des modèles de Poisson et NB sur un cas particulier

Nombre d'occurrences	Probabilité prédite par la loi de Poisson	Probabilité prédite par la loi NB avec k = 1
0	4,98 %	25,00 %
1	14,94 %	18,75 %
2	22,40 %	14,06 %
3	22,40 %	10,55 %
4	16,80 %	7,91 %
5	10,08 %	5,93 %
6	5,04 %	4,45 %
7	2,16 %	3,33 %
≥ 7	1,2 %	10,02 %



Loi de Poisson de paramètre 3

Loi NB de paramètres (3,1)

La distribution de la loi de Poisson s'apparente donc plus à une loi normale légèrement dispersée sur la droite. Elle modélise des évènements rares dans le sens où les valeurs élevées ont une probabilité de plus en plus faible de sélection. En revanche, la loi NB est plus dispersée et non symétrique : les valeurs extrêmes ont plus de chance d'être sélectionnées.

4.3.2. Modèles à excès de zéros

Les modèles à excès de zéros traitent les variables discrètes à forte proportion de zéros en faisant l'hypothèse que les valeurs nulles ont une double origine. Ainsi, ils supposent que certaines covariables expliquent l'occurrence ou non d'au moins un événement, tandis que d'autres (pas forcément les mêmes) expliquent le nombre d'occurrences, ce nombre pouvant prendre la valeur nulle.

La variable aléatoire est modélisée par un mélange de deux distributions : la loi de Bernoulli (en pratique, un modèle logit ou probit) estime la probabilité qu'au moins une occurrence se produise et la partie discrète est estimée soit à partir d'un modèle de Poisson (modèle ZIP), soit à partir d'un modèle NB (modèle ZINB).

Par exemple, pour un modèle ZIP, les y_i , i = 1,...,n, sont supposés indépendants. y_i est nulle avec une probabilité 1-p(X) et suit une loi de Poisson de paramètre μ(Z) avec une probabilité p(X), où X et Z sont les matrices de covariables associées au modèle. Le modèle s'écrit alors :

$$P(y_i = 0 | X,Z) = 1 - p(X) + p(X) \exp(-\mu(Z)),$$

 $P(y_i = k | X,Z) = \frac{p(X) \exp(-\mu(Z))\mu(Z)^k}{k!}, k = 1,2,....$

La probabilité de ne pas observer d'événement pour l'individu i est donc formée de deux composantes. La première, 1-p(X), provient du modèle de Bernoulli (modélisé par une loi logistique), tandis que la seconde, $p(X)exp(-\mu(Z))$, provient du modèle de Poisson en 0. Pour toutes les occurrences positives, la probabilité est modélisée grâce au modèle de Poisson uniquement. Il en va de même pour le modèle ZINB.

L'exemple type permettant d'illustrer la démarche suivie est l'estimation de la consommation de tabac. En effet, une consommation nulle peut être observée à la fois pour des non-fumeurs fondamentalement contre le tabac (pour qui la probabilité de consommation mesurée par le modèle de Bernoulli sera faible) et pour des fumeurs occasionnels ou attendant la baisse des prix pour pouvoir consommer (pour qui une consommation nulle sera prédite par le modèle de Poisson ou le modèle NB). Des facteurs différents permettent donc de mieux appréhender les comportements de non-consommation.

4.3.3. Modèles double-haie

Le modèle « double haie » est un modèle en deux parties. La première consiste en un modèle binomial, déterminant le fait d'observer ou non une occurrence pour le phénomène étudié. La seconde partie décrit les occurrences strictement positives par une distribution de Poisson ou NB tronquée à 0. L'idée sous-jacente est que le phénomène de participation et le niveau de participation sont totalement indépendants. Avec une seconde partie modélisée par une distribution de Poisson, le modèle s'écrit comme suit :

$$P(y_i = 0 | X) = 1 - p(X)$$
,
 $P(y_i = k | X, Z) = \frac{p(X) \exp(-\mu(Z)) \mu(Z)^k}{k! (1 - \exp(-\mu(Z)))}$, $k = 1, 2, ...$

Ici, les valeurs nulles sont donc séparées des valeurs positives. Comme pour le modèle à excès de zéros le modèle binomial est modélisé par une loi logistique. La principale différence réside dans la loi de Poisson (ou NB), tronquée à 0 pour le modèle « double haie ». Cette expression provient du fait que, sachant que l'événement s'est réalisé, c'est-à-dire que la « première haie » a été sautée, la distribution conditionnelle de cet événement est indépendante des facteurs ayant amené à cette réalisation.

28. rue d'Assas – 75006 Paris – France Tél. 33 (0)1 44 39 16 90 – Fax 33 (0)1 44 39 16 92 Email: reesfrance@wanadoo.fr Site Internet: http://www.rees-france.com

L'exemple type permettant d'illustrer ce genre de modèle est le processus de décision de l'utilisation du système de santé dans les pays en voie de développement. On suppose en effet que, dans ces pays, le patient décide initialement d'aller consulter un médecin en fonction de ses besoins propres, mais que l'intensité du traitement (le nombre de consultations à venir) sera plus probablement déterminée par le médecin, la relation patient-médecin étant plus paternaliste que dans les pays développés. Le processus de participation (le fait de décider d'aller voir le médecin une première fois) et le niveau de participation (le nombre de consultations décidé par le médecin) sont donc indépendants.

4.3.4. Comparaison de modèles

Les modèles de Poisson et NB sont des modèles emboîtés : on peut passer de l'un à l'autre en ajoutant ou en supprimant un paramètre. Pour statuer sur l'adéquation des données à l'un ou à l'autre, il suffit donc de tester la significativité du paramètre de dispersion dans le modèle NB.

Pour toutes les autres comparaisons, nous devons nous munir d'un test de comparaison de modèles non emboîtés. La statistique de Vuong fait partie des outils disponible pour effectuer cette comparaison. Elle s'exprime de la manière suivante :

$$V = \frac{\sqrt{N} \, \overline{m}}{s_m}$$

où $m_i = \log \left(\frac{\hat{P}_1(y_i|x_i)}{\hat{P}_2(y_i|x_i)} \right)$, avec $\hat{P}_{1,2}$ les probabilités prédites pour les deux modèles comparés,

 \overline{m} est la moyenne et s_m est l'écart-type des m_i.

V suit asymptotiquement une loi normale centrée réduite. Il suffit donc de comparer la valeur obtenue à 1,96 :

- si V > 1,96, alors le modèle 1 est préférable au modèle 2
- si V < -1,96, alors le modèle 2 est préférable au modèle 1
- $\sin |V| < 1,96$, alors les deux modèles sont équivalents.

Afin de rendre le test moins sensible à la différence entre le nombre de paramètres du premier modèle et le nombre de paramètres du second, un terme correctif est ajouté selon le critère d'information bayésien de Schwartz (BIC). La statistique devient alors :

$$V = \frac{\sqrt{N} \left[\overline{m} - (\log(N) \frac{p - q}{2}) \right]}{s_m}$$

avec et p et q les nombres respectifs de paramètres des modèles 1 et 2.

A partir des travaux de Green^{xvi} et de Grootendorst^{xvii} nous pouvons choisir le meilleur modèle parmi les modèles double-haie (Poisson et NB, notés respectivement DHP et DHNB par la suite), à excès de zéros (notés respectivement ZIP et ZINB), négatif binomial et Poisson en suivant les étapes suivantes. Dans un premier temps, il convient de tester l'importance du poids que l'on doit accorder aux valeurs nulles. On teste alors les modèles ZINB et DHNB face au modèle négatif binomial. Quatre cas de figurent se posent alors :

-

xvi Green W.H., Accounting for excess zeroes and sample selection in Poisson and negative binomial regression models. Department of Economics Working paper EC-94-10, Stern School of Business, New York University 1994.

 $^{^{}xvii}$ Grootendorst Paul V., A comparison of alternative models of presciption drug utilization. Health Econ 1995; 4:183-198

- Le modèle négatif binomial est préférable à au moins un des autres modèles. Dans ce cas, on teste la significativité du paramètre de dispersion. S'il est significatif, le modèle final est le modèle négatif binomial. Dans le cas contraire, on choisira le modèle de Poisson.
- ➤ Seul le modèle ZINB est préférable au modèle négatif binomial. Ici aussi, on teste la significativité du paramètre de dispersion entre le modèle ZINB et le modèle ZIP. Selon le résultat du test, on choisira le modèle ZINB ou le modèle ZIP.
- ➤ Seul le modèle DHNB est préférable au modèle négatif binomial. On procède alors comme dans le cas précédent, le choix portant sur le modèle DHNB.
- Les modèles ZINB et DHNB sont préférables au modèle négatif binomial. On réalise alors à nouveau une statistique de Vuong pour déterminer le meilleur des deux, avant de tester la significativité du paramètre de dispersion.
- ➤ Les trois modèles sont équivalents. Ils convient alors de choisir le modèle le moins paramétré, à savoir le NB, et de tester par la suite la significativité du paramètre de dispersion.

4.4. Gestion des données fortement asymétriques

4.4.1. Comparaison des moyennes par le test de Student

La méthode la plus classique pour comparer les coûts moyens dans deux groupes de traitement est le test de Student. Ce test est toutefois fondé sur l'hypothèse d'indépendance des données et de normalité des distributions de coûts dans chacun des groupes comparés. La distribution des données de coûts est généralement dissymétrique, dispersée vers la droite. L'hypothèse de normalité n'est donc pas respectée. Néanmoins, pour des grands échantillons, le Théorème Central Limite assure la normalité asymptotique de la moyenne arithmétique de toute distribution. La difficulté réside dans la définition d'un « grand » échantillon. De plus, même sur un grand échantillon, une dispersion trop importante peut encore influencer le test de Student. Dans le cadre d'une comparaison de coûts, ce test semble donc peu adapté, même s'il a l'avantage de ne pas transformer les données.

La statistique de test dans l'hypothèse d'égalité des variances est la suivante :

$$t = \frac{x_1 - x_2}{\sqrt{s^2 \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right)}}$$

Avec x_i désignant la moyenne dans l'échantillon i, n_i la taille de l'échantillon i et s^2 la variance « poolée » sur les deux échantillons. Si les variances sont inégales, on peut avoir recours à l'approximation de Satterhwaite, dont la statistique de test est plus complexe.

4.4.2. Le test non-paramétrique de Mann-Whitney

Les tests non-paramétriques sont favorisés en cas de non normalité des données. En particulier, le test de Mann-Whitney ne fait aucune hypothèse sur la distribution de celles-ci. Les hypothèses devant être vérifiées par ce test de comparaison sont les suivantes :

- Les deux groupes doivent avoir été tirés aléatoirement ;
- Il doit y avoir indépendance au sein des groupes et indépendance mutuelle entre les groupes ;
- L'échelle de mesure doit au moins être ordinale.

150

Le principe de ce test est de travailler sur les rangs au lieu de travailler sur les valeurs. Toutes les valeurs prises par la variable de coût sont ordonnées par ordre croissant. La première a pour rang 1, la seconde a pour rang 2 et ainsi de suite jusqu'au maximum, auquel on associe le rang le plus élevé. La somme des rangs dans chaque groupe est alors comparée. La statistique de test est alors :

$$U = n_1 n_2 + \frac{n_2(n_2 + 1)}{2} - \sum_{i=n_1+1}^{n_2} R_i$$

Où les R, désignent les rangs.

L'avantage de cette technique est qu'elle permet de s'extraire de l'hypothèse de normalité. Toutefois, elle ne compare pas les coûts moyens mais les coûts médians. De plus, les résultats sont sensibles à l'hétérogénéité des variances des deux groupes^{xviii}.

4.4.3. La transformation logarithmique

De nombreux auteurs recommandent la transformation logarithmique des coûts pour tenir compte du caractère dispersé des données xix. En effet, bien que la moyenne observée sur l'échantillon soit le critère d'intérêt, elle est très sensible aux individus extrêmes, souvent présents lorsque l'on s'intéresse aux coûts. Il est possible d'obtenir un autre estimateur de la moyenne en supposant que les données sont log-normales : $\mu = \exp(lm + lv/2)$ où lm et lv sont respectivement la moyenne et la variance du logarithme des coûts. Briggs xx montre que l'hypothèse de log-normalité peut mener à un estimateur plus efficace du coût moyen que la moyenne sur l'échantillon, si l'hypothèse de log-normalité est vérifiée. Dans le cas contraire, la moyenne sur l'échantillon sera toujours un estimateur convergent, tandis que l'estimateur log-normal pourra donner des résultats biaisés.

Après avoir raisonné en échelle logarithmique pour mieux s'adapter à la distribution des coûts, il est donc possible d'obtenir un estimateur convergent et efficace du coût moyen. La comparaison des coûts entre deux groupes peut se faire par un test de Student sur le logarithme des coûts, avant re-transformation. Toutefois, l'estimateur du coût moyen et la comparaison des coûts associée n'ont de raison d'être par cette méthode que si la loi lognormale est proche de la vraie distribution des coûts.

4.4.4. Le bootstrap non paramétrique

Une alternative à ces méthodes paramétriques et non-paramétriques de comparaison des coûts entre deux groupes de traitement est le bootstrap non paramétrique. Comme le test de Mann-Whitney, cette méthode ne fait aucune hypothèse sur la distribution des coûts. Elle ne transforme pas les données et ne minimise pas le poids des valeurs extrêmes.

➤ Principes théoriques : Considérons le cas où nous tentons d'estimer la moyenne d'une caractéristique particulière X sur une population de taille N (par exemple, la différence de coûts moyenne entre deux bras de traitement). Une estimation classique est la moyenne arithmétique sur un échantillon aléatoire de taille n. Cet estimateur possède

28, rue d'Assas – 75006 Paris – France

Tél. 33 (0)1 44 39 16 90 – Fax 33 (0)1 44 39 16 92

Email : reesfrance@wanadoo.fr

Site Internet : http://www.rees-france.com

xviii D.W. Zimmerman. Statistical Significance Levels of Nonparametric Tests Biased by Heterogenous Variances of Treatment Groups. Journal of General Psychology, Oct 2000.

A. Desgagné, A.M. Castilloux, J.F. Angers, J. LeLorier (1998). The Use of the Bootstrap Statistical Method for the Pharmacoeconomic Cost Analysis of Skewed Data. Pharmacoeconomics, 13, 487-497.

xix O'Hagan et Stevens, Zhou

xx A. Briggs, R. Nixon, S. Dixon, S. Thomson. Parametric modelling of cost data: some simulation evidence. Health Economics (in press).

une distribution F_m , qui dépend de la distribution F de la variable aléatoire X, dont les valeurs observées sont $x_1,...,x_n$. Comme F est inconnue, on doit l'estimer. Si nous ne pouvons attribuer un modèle paramétrique aux données, nous utilisons $\hat{F} = F_n$ comme approximation de F, où F_n est la fonction de distribution empirique. On génère alors F_n échantillons de taille F_n provenant de F_n , appelés échantillons bootstrapés, et on calcule les F_n moyennes F_n sur chacun de ces échantillons. On montre alors que la distribution empirique des valeurs simulées F_n , F_n fournit une approximation de la distribution de la vraie moyenne.

Mise en œuvre pratique : Pour obtenir les échantillons bootstrapés, il suffit de tirer aléatoirement avec remise n individus de l'échantillon initial et de réitérer ce procédé B fois. Chaque individu possède une même probabilité de tirage, égale à 1/n, et un même individu peut apparaître plusieurs fois dans un même échantillon bootstrapé. On calcule alors la moyenne de la caractéristique d'intérêt sur chacun des B échantillons ainsi obtenus ($\bar{x}_1^*, ..., \bar{x}_B^*$). L'estimation de la moyenne sur la population totale est alors donnée par la moyenne arithmétique des moyennes bootstrapées :

$$\bar{x}_{boot} = \frac{1}{B} \sum_{i=1}^{B} \bar{x}_i^*$$

Application à la comparaison des coûts: Nous avons fait en sorte que chaque échantillon bootstrapé soit de même composition quant aux groupes de traitement que l'échantillon initial. Sur chacun de ces échantillons, le coût moyen a été calculé pour les deux groupes, ainsi que la différence entre ces coûts moyens. Pour B suffisamment grand (10 000 ici), la moyenne des B différences converge vers la vraie différence de coûts entre les deux groupes. La méthode des percentiles permet ensuite d'obtenir un intervalle de confiance à 95 % de la différence de coûts: il suffit de trier les B échantillons dans l'ordre croissant des différences et de relever les différences observées sur le 500ième et le 9500ième échantillon trié, ces deux valeurs donnant les bornes de l'intervalle de confiance. Si l'intervalle contient la valeur nulle, alors la différence de coûts n'est pas significative, et inversement si 0 n'est pas inclus dans l'intervalle.

Sur chaque échantillon bootstrapé, la distribution des coûts est toujours dispersée, l'utilisation de la moyenne arithmétique est donc discutable. Si les effectifs sont suffisamment grands, il devient toutefois légitime de privilégier l'approche bootstrap. En effet, en cas de grands échantillons, le Théorème Central Limite s'applique aussi aux échantillons bootstrapés, les résultats devraient donc être plus robustes que ceux obtenus par un simple test de Student.

4.4.5. Conclusion

Il n'existe pas de méthode standard pour analyser des données de coûts. Chaque méthode possède ses forces et ses faiblesses, il faut donc en avoir conscience lorsqu'elles sont mises en œuvre. Etant donné l'ampleur de l'étude PREMISS en nombre de patients, nous privilégierons le bootstrap non paramétrique pour la comparaison des coûts dans les deux phases de traitement. Dans un souci d'analyse de la robustesse des résultats obtenus, nous les comparerons à ceux obtenus par le biais du test non paramétrique de Mann-Whitney.

4.5. Harmonisation du score Oméga pour l'ensemble des patients

Plusieurs méthodes ont été testées pour réévaluer le score Oméga des patients pour lesquels les actes n'ont pas été renseignés sur l'ensemble du séjour en réanimation. Cette partie présente la démarche adoptée.

4.5.1 Estimation du score Oméga en fonction de la durée du séjour en réanimation

La première idée fût d'exprimer le score Oméga total en fonction de surveillance continue de réanimation calculée grâce aux dates d'entrée et sortie de réanimation, à l'aide d'un modèle linéaire simple. Ce modèle a été estimé à partir des patients tels que l'ensemble des actes survenus en réanimation a été comptabilisé (D179 = Surv). La pente du modèle obtenue a été utilisée pour calculer un nouveau score Oméga, OMbis, pour les patients pour lesquels nous soupçonnons une sous-estimation des actes (D179 < Surv) de la manière suivante :

$$OMbis = OM + pente \times (Surv - D179)$$

Dans notre cas, le modèle estimé est le suivant : $OM = 67,6 + 14,8 \times Surv$.

Le principe est alors de conserver le score Oméga des patients tels que D179 = Surv ou D179 > Surv et de remplacer le score Oméga des patients tels que D179 < Surv grâce à la pente du modèle estimé. A durée de réanimation égale, les résultats suivants :

Tableau 81 : Comparaison des score.	s Oméga movens - modè	le général sur l'Oméga total
Tablean 91 : Comparaison acs score	s omega moyens mode	ie generai sur i emega ieiai

Cas observé	Score Oméga bis moyen, ajusté sur la durée de réanimation	p-value (1 vs. 2 et 1 vs. 3)
D179 < Surv	434,71	-
D179 = Surv	389,22	0,0012
D179 > Surv	372,62	< 0,0001

Cette méthode surestime le score Oméga des patients pour lesquels ce score a été recalculé. Afin d'améliorer les valeurs estimées, nous avons affiné la méthode.

4.5.2 Estimation de chaque sous-score Oméga en fonction de la durée du séjour en réanimation

De la même manière que précédemment, nous exprimons chaque sous-score en fonction de la surveillance continue de réanimation par trois modèles de régression linéaire (la population de référence est toujours l'ensemble des patients tels que Surv = D179) et utilisons les pentes obtenues pour recalculer les trois sous-scores, puis le score total pour les patients tels que D179 < Surv. Les résultats sont les suivants :

 $OM1 = 29.8 + 0.12 \times Surv$

OM2 = 1,49 x Surv

 $OM3 = 32,4 + 13,3 \times Surv$

et

0,0009

< 0,0001

Cas observé Score Oméga bis moyen, p-value ajusté sur la durée de réanimation (1 vs. 2 et 1 vs. 3) D179 < Surv 435,65

389,26

372,61

Tableau 82 : Comparaison des scores Oméga moyens - modèles sur chaque sous-score

Cette méthode n'est toujours pas satisfaisante : en moyenne, le score Oméga recalculé est supérieur au score initial, à durée de séjour équivalente.

4.5.3 Expression de chaque acte en fonction de la durée du séjour en réanimation

Nous affinons à nouveau la méthode d'estimation du score Oméga. Nous exprimons chaque acte entrant dans le calcul du score en fonction de la surveillance continue de réanimation. Ces actes se regroupent dans trois catégories de variables différentes :

- les actes OM1 sont dichotomiques (réalisé oui / non),
- les actes OM2 sont discrets (nombre de réalisations),
- les actes OM3 sont considérés comme continus (nombre de jours réalisés).

Toujours en prenant comme population de référence, pour le calcul des modèles, les patients tels que D179 = Surv, les ajustements suivants ont été réalisés :

➤ Pour les actes OM1 :

D179 = Surv

D179 > Surv

Nous avons cherché à expliquer la réalisation de chaque acte en fonction de la surveillance continue de réanimation par un modèle logistique. Chaque fois que le modèle s'est avéré explicatif, nous avons conservé les coefficients du modèle afin de pouvoir calculer des probabilités individuelles de réalisation de l'acte.

Ces probabilités individuelles ont été calculées sur les patients pour qui le score Oméga est sous-estimé (D179 < Surv), et ce pour les deux durées D179 et Surv. Chaque patient possède ainsi deux probabilités de réalisation de chaque acte : la première traduit la situation actuelle et la seconde traduit la situation vers laquelle nous voulons tendre, c'est-à-dire ramener la fréquence de réalisation des actes à une fréquence cohérente avec un séjour en réanimation plus long que la durée sur laquelle sont déclarés les actes.

Pour les patients n'ayant pas subi l'acte, nous avons appliqué la règle suivante :

- Si initialement la probabilité individuelle de réalisation de l'acte est inférieure à 0,5 (c'est-à-dire que la probabilité de réalisation sachant la durée D179 est cohérente avec la déclaration de non réalisation),
- Et si la probabilité de réalisation s'avère supérieure à 0,5 si l'on considère l'ensemble du séjour du patient (c'est-à-dire que la probabilité de réalisation sachant la durée Surv suggère une chance non négligeable de réalisation de l'acte),
- Alors nous avons supposé que l'acte a effectivement été réalisé sur l'ensemble du séjour et avons imputé la valeur « oui » à l'acte concerné.

Si ces hypothèses n'étaient pas vérifiées, la non réalisation de l'acte a été conservée. De même, si l'acte est déclaré réalisé sur une durée inférieure au séjour en réanimation, il sera considéré a fortiori comme réalisé sur la durée totale de réanimation.

28. rue d'Assas – 75006 Paris – France Tél. 33 (0)1 44 39 16 90 – Fax 33 (0)1 44 39 16 92 Email: reesfrance@wanadoo.fr Site Internet: http://www.rees-france.com

➤ Pour les actes OM2 et OM3 :

La fréquence de réalisation des actes du sous-score OM2, ainsi que la durée de réalisation des actes du sous-score OM3 ont été estimées par des modèles de régression linéaire. Les pentes des modèles s'étant avérés explicatifs (la surveillance continue de réanimation explique significativement la fréquence ou la durée mesurée) ont été utilisées de la manière suivante sur les patients tels que D179 < Surv :

Fréquence (respectivement Durée) = Arrondi [fréquence (respectivement durée) initiale + pente x (Surv – D179)]

➤ Pour le score Oméga total :

Chaque sous-score est donc recalculé en fonction des résultats obtenus sur les différents modèles. Il est à noter que lorsque les modèles n'étaient pas explicatifs, le résultat déclaré par le centre investigateur a été conservé. Le score total est ensuite égal à la somme des trois sous-scores OM1, OM2 et OM3. Pour chaque patient, le nouveau score est forcément supérieur ou égal au score initial.

Le tableau suivant résume les résultats obtenus :

		_
Cas observé	Score Oméga bis moyen, ajusté sur la durée de réanimation	p-value (1 vs. 2 et 1 vs. 3)
D179 < Surv	432,9	-
D179 = Surv	389,3	0,0019
D179 > Surv	372,6	< 0,0001

Tableau 83 : Comparaison des scores Oméga -modèles sur chaque acte

En l'état actuel de nos recherches, ce modèle est celui qui donne la plus petite différence entre nos populations (D179 < Surv) et (D179 = Surv). Toutefois, cette différence reste statistiquement significative.

Elargissements:

En conservant l'idée d'exprimer chaque acte en fonction de la surveillance continue de réanimation, nous avons tenté d'autres ajustements.

Nous avons tout d'abord considéré que la sélection de notre population de référence pour les modèles était trop sévère. Nous l'avons donc élargie aux patients tels que | D179 – Surv | = 1, c'est-à-dire que nous avons toléré une différence d'une journée entre la surveillance continue de réanimation déclarée et celle calculée à partir des dates données.

Nous avons également tenu compte du caractère discret des actes du sous-score OM2 en réalisant des modèles de comptage (ou modèles de Poisson) à la place des modèles de régression linéaire.

Dans les deux cas, les résultats obtenus ne se sont pas avérés meilleurs que ceux obtenus par la méthode précédente. Chaque fois, le score recalculé est surestimé. A ce stade de la recherche, il est légitime de se demander s'il n'est pas naturel que ces scores recalculés soient supérieurs à ceux non recalculés.

28. rue d'Assas – 75006 Paris – France Tél. 33 (0)1 44 39 16 90 – Fax 33 (0)1 44 39 16 92 Email: reesfrance@wanadoo.fr Site Internet: http://www.rees-france.com

154

4.5.4 Evolution du score Oméga en fonction de la surveillance continue de réanimation

Intuitivement, nous pensons que le score Oméga ne croit pas de manière linéaire avec la surveillance continue de réanimation et qu'il existe un palier au-delà duquel il n'augmente plus beaucoup (forme logarithmique). Toutefois, si cela n'était pas le cas et si le score Oméga continuait à croître de plus en plus vite en fonction de la durée du séjour, nous serions en droit de valider la méthode précédente, puisque tout modèle mènerait à surestimer ce score pour des patients possédant à l'origine un séjour en réanimation plus long que la moyenne.

Nous avons donc calculé le score Oméga moyen pour chaque durée du séjour en réanimation (moyenne calculée sur les patients tels que $Surv \le 1$, puis sur les patients tels que $Surv \le 2$, etc.). Puis, les différences de moyennes ont été mesurées. Elles sont représentées sur le graphique suivant en fonction de la durée du séjour en réanimation.

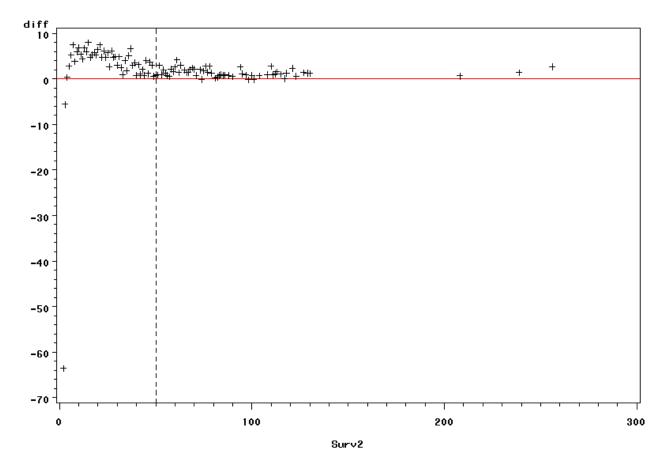


Figure 39 : Différences entre moyennes du score Oméga en fonction de Surv

Pour des durées de séjour très courtes, nous retrouvons des patients très graves, ce qui explique les différences de score négatives au début du graphique (les patients restés au plus une journée en réanimation ont un score Oméga moyen supérieur à celui des patients restés au plus deux jours). Par la suite, pour des séjours compris entre 5 et 20 jours, les scores Oméga moyens croissent de plus en plus vite. Entre 20 et 50 jours, les différences de scores sont toujours positives, mais de plus en plus petites. Au-delà de 50 jours, les différences n'évoluent plus lorsque la durée augmente.

Notre idée de départ est donc vérifiée : au-delà d'une certaine durée de séjour, l'augmentation du score Oméga est négligeable. En revanche, ce graphique nous incite à traiter les modèles expliquant les actes OM2 et OM3 différemment selon la durée du séjour.

4.5.5 Expression des actes OM2 et OM3 différente selon la durée du séjour en réanimation

Nous avons considéré ici que la relation entre la fréquence ou la durée des actes des sousscores OM2 et OM3 et la surveillance continue de réanimation pouvait être différente selon le niveau de cette dernière. A partir du graphique précédent, nous avons décidé de mettre en œuvre des modèles différents selon que Surv est inférieure ou égale à 50 jours ou qu'elle est supérieure à 50 jours.

Des modèles de Poisson ont été employés pour modéliser les fréquences de réalisation des actes OM2, tandis que des modèles de régression linéaire ont été utilisés pour modéliser la durée des actes OM3. La population de référence prise pour les modèles tient compte des patients pour lesquels la différence entre D179 et Surv vaut un en valeur absolue. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 84 : Comparaison des scores Oméga moyens - modèles différents selon la valeur de Surv sur chaque acte, population de référence large

Cas observé	Score Oméga bis moyen, ajusté sur la durée de réanimation	p-value (1 vs. 2 et 1 vs. 3)
D179 < Surv	436,7	-
D179 = Surv	382,4	0,0020
D179 > Surv	428,3	0,7647

La différence observée entre les patients tels que D179 < Sur et ceux tels que D179 = Surv est toujours significative. De plus, l'écart entre les deux moyennes est plus important que celui observé par la méthode ne différenciant pas l'effet de la surveillance continue de réanimation selon son niveau.

Avec une population de référence pour les modèles plus stricte (D179 = Surv), les résultats sont les suivants:

Tableau 85 : Comparaison des scores Oméga moyens - modèles différents selon la valeur de Surv sur chaque acte, population de référence stricte

Cas observé	Score Oméga bis moyen, ajusté sur la durée de réanimation	p-value (1 vs. 2 et 1 vs. 3)
D179 < Surv	432,2	-
D179 = Surv	388,5	0,0020
D179 > Surv	372,6	< 0,0001

Ce dernier modèle sera donc conservé. En effet, c'est celui qui surestime le moins le score des patients pour lesquels le recueil des actes ne s'est pas fait sur toute la durée du séjour en réanimation. De plus, la p-value mesurant la différence entre ce score recalculé et celui des patients pour qui la surveillance continue de réanimation correspond exactement au séjour en réanimation est la plus grande que nous ayons réussi à obtenir sur tous les modèles testés.

28, rue d'Assas – 75006 Paris – France Tél. 33 (0)1 44 39 16 90 – Fax 33 (0)1 44 39 16 92 Email: reesfrance@wanadoo.fr Site Internet: http://www.rees-france.com

156

5. EXTRAITS DU RCP DE XIGRIS®

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Xigris 20 mg, poudre pour solution pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient:

Drotrécogine alfa (activée): 2 mg par ml après reconstitution.

Un flacon contient 20 mg de drotrécogine alfa (activée) à reconstituer avec 10 ml d'eau pour préparations injectables.

La drotrécogine alfa (activée) est un analogue recombinant de la Protéine C activée endogène et est obtenue par génie génétique à partir d'une lignée cellulaire humaine.

(...)

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Xigris est indiqué dans le traitement de l'adulte présentant un sepsis sévère avec plusieurs défaillances d'organe en complément à une prise en charge conventionnelle optimale (pour plus d'informations, cf. rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Xigris devra être prescrit par des médecins expérimentés dans la prise en charge du sepsis.

Le traitement devrait être initié dans les 48 heures et de préférence dans les 24 heures suivant la survenue de la première défaillance d'organe documentée, induite par le sepsis (cf. rubrique 5.1).

La posologie recommandée de Xigris est de 24 µg/kg/h en perfusion intraveineuse continue pendant une durée totale de 96 heures. Il est recommandé d'administrer Xigris avec une pompe à perfusion pour contrôler de façon précise le débit de perfusion. En cas d'interruption de la perfusion, la perfusion de Xigris devra être redémarrée à un débit de perfusion de 24 µg/kg/h et poursuivie pour compléter la durée d'administration totale recommandée de 96 heures. Il n'est pas nécessaire d'augmenter la dose ou d'administrer des bolus supplémentaires de Xigris pour compenser l'interruption de la perfusion.

Chez les patients adultes présentant un sepsis sévère, une adaptation posologique n'est pas nécessaire en fonction de l'âge, du sexe, de la fonction hépatique (mesurée par les taux de transaminases) ou de la fonction rénale. La pharmacocinétique de la drotrécogine alfa (activée) n'a pas été étudiée chez des patients présentant un sepsis sévère et ayant une maladie rénale terminale préexistante ou une hépatopathie chronique.

Chez l'enfant: L'expérience de Xigris chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans est limitée ; l'efficacité et la tolérance de Xigris n'ont pas été étudiées dans cette tranche d'âge ; par conséquent, aucune recommandation posologique ne peut être formulée.

4.3 Contre-indications

La drotrécogine alfa (activée) pouvant augmenter le risque hémorragique, Xigris est contre-indiqué dans les situations suivantes:

- Hémorragie interne évolutive.
- Patients présentant une pathologie intracrânienne ; néoplasie ou signes d'engagement cérébral.
- Héparinothérapie concomitante à une posologie =15 Unités Internationales /kg/h.
- Diathèse hémorragique connue à l'exception d'une coagulopathie aiguë consécutive au sepsis.
- Hépatopathie chronique sévère.
- Numération plaquettaire <30 000 x 10 6 /l, même si le taux de plaquettes a été augmenté après transfusions.
- Patients à risque hémorragique élevé (par exemple) :
- a) toute chirurgie majeure, nécessitant une anesthésie générale ou une rachi-anesthésie, réalisée dans les 12 heures précédant la perfusion du produit, ou tout patient en post-opératoire présentant une hémorragie évolutive, ou encore tout patient avec une chirurgie programmée ou en urgence pendant la période de perfusion du produit.
- b) antécédent de traumatisme crânien sévère ayant nécessité une hospitalisation, de chirurgie intracrânienne ou intra-médullaire, ou d'un accident vasculaire cérébral hémorragique au cours des 3

28, rue d'Assas – 75006 Paris – France Email: reesfrance@wanadoo.fr Site Internet: http://www.rees-france.com derniers mois, ou tout antécédent de malformation artérioveineuse intracrânienne, d'anévrisme cérébral ou de lésion expansive du système nerveux central ; patients porteurs d'un cathéter péridural ou patients susceptibles de recevoir un cathéter péridural pendant la perfusion du produit.

- c) antécédent de diathèse hémorragique congénitale.
- d) hémorragie gastro-intestinale au cours des 6 dernières semaines ayant nécessité une intervention médicale, sauf dans le cas où une chirurgie définitive a été réalisée.
 - e) patients polytraumatisés ayant un risque hémorragique élevé.

Xigris est également contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité connue à la drotrécogine alfa (activée), à l'un des excipients de la préparation ou à la thrombine bovine (résidu à l'état de trace issu du procédé de fabrication).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi Hémorragies

La drotrécogine alfa (activée) augmente le risque hémorragique. Dans les situations suivantes, les risques encourus lors de l'administration de Xigris doivent être évalués au regard des bénéfices attendus :

- Administration récente (au cours des 3 derniers jours) d'un traitement thrombolytique.
- Administration récente (au cours des 7 derniers jours) d'anticoagulants oraux.
- Administration récente (au cours des 7 derniers jours) d'aspirine ou d'autres anti-agrégants plaquettaires.
- Accident vasculaire cérébral ischémique récent (au cours des 3 derniers mois).
- Toute autre situation dans laquelle le médecin considère qu'une hémorragie importante est possible.

Pour les interventions comportant un risque hémorragique intrinsèque, la perfusion de Xigris doit être arrêtée deux heures avant le début de l'intervention. La perfusion de Xigris peut être redémarrée 12 heures après une intervention invasive majeure ou chirurgicale si une hémostase correcte a été obtenue. La perfusion de Xigris peut être redémarrée immédiatement après des interventions moins invasives non compliquées si une hémostase correcte est obtenue.

En tant que mesures habituelles de surveillance, les bilans d'hémostase (par exemple, le Temps de Céphaline Activée (TCA), le Taux de Prothrombine (TP) et la numération plaquettaire) doivent être obtenus au cours de la perfusion de Xigris. Si les tests successifs d'hémostase indiquent un état de coagulopathie non contrôlé ou en voie d'aggravation, augmentant significativement le risque hémorragique, les bénéfices de la poursuite de la perfusion doivent être évalués au regard du risque potentiel accru d'hémorragie pour ce patient.

Examens biologiques

La drotrécogine alfa (activée) a un effet minime sur le TP. L'allongement du TCA chez les patients en sepsis sévère et recevant du Xigris peut être dû à une coagulopathie sous-jacente, à l'effet pharmacodynamique de la drotrécogine alfa (activée), et/ou à l'effet d'autres traitements concomitants. L'effet pharmacodynamique de la drotrécogine alfa (activée) sur le TCA dépend du réactif et de l'appareil utilisé pour effectuer le test et du temps écoulé entre le prélèvement des échantillons et la réalisation du test. La drotrécogine alfa (activée), présente dans un échantillon plasmatique ou sanguin prélevé chez un patient ayant reçu le produit, sera progressivement neutralisée par les inhibiteurs de protéases plasmatiques endogènes présentes dans l'échantillon. En pratique, aucune activité mesurable de la drotrécogine alfa (activée) n'est retrouvée deux heures après l'obtention de l'échantillon. En raison de ces variabilités biologiques et analytiques, le TCA ne devra pas être utilisé pour évaluer l'effet pharmacodynamique de la drotrécogine alfa (activée). De plus, environ deux heures après la fin de la perfusion du produit, aucune activité de la drotrécogine alfa (activée) restant dans la circulation sanguine du patient ne peut être mesurée en pratique ; après ce délai, le produit ne peut plus modifier les échantillons de sang prélevés pour la mesure du TCA. L'interprétation des tests successifs de TP et/ou de TCA devra prendre en compte cette

La drotrécogine alfa (activée) peut perturber le TCA. Présente dans les échantillons plasmatiques, elle peut interférer avec les méthodes en un temps des facteurs de la coagulation évalués par le TCA (tels que les dosages des facteurs VIII, IX et XI). La drotrécogine alfa (activée) présente dans les échantillons plasmatiques n'interfère pas avec les dosages des facteurs évalués par le TP (tels que les dosages des facteurs II, V, VII et X).

Si des mesures répétées de l'hémostase (incluant la numération plaquettaire) indiquent une coagulopathie sévère ou en voie d'aggravation, le risque encouru en poursuivant la perfusion doit être évalué au regard du bénéfice attendu.

28, rue d'Assas – 75006 Paris – France Email: reesfrance@wanadoo.fr Site Internet: http://www.rees-france.com

158

(...)

4.8 Effets indésirables

Xigris augmente le risque hémorragique.

(...)

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA, Houten, Pays Bas.

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ EU/1/02/225/002

(...)

6. INDEX DES TABLEAUX

Tableau 1 Caractéristiques des corticothérapies à faibles doses dans la méta-analyse de Annane et al. ³⁷	21
Tableau 2 : Méthodes les plus souvent employées pour comparer des coûts	39
Tableau 3 : Prix 2004 des produits sanguins	42
Tableau 4 : Parité de pouvoir d'achat en 2002, 2003 et 2004	45
Tableau 5 : Pouvoir d'achat en 1993 et 1996, exprimé en euros 2002, 2003 et 2004	45
Tableau 6 : Principales caractéristiques des services de réanimation en France en 2002	46
Tableau 7 : Type d'établissement ayant participé à l'étude	49
Tableau 8 : Type d'unité de réanimation ayant participé à l'étude	49
Tableau 9 : Principales caractéristiques des unités de réanimation PREMISS	50
Tableau 10 : Comparaison des caractéristiques initiales des études PREMISS et PROWESS	52
Tableau 11 : Mode d'entrée en réanimation selon la phase de recrutement.	55
Tableau 12 : Caractéristiques médicales avec une différence standardisée supérieure à 10 %	56
Tableau 13 : Version quantitative des composantes de l'IGS II	61
Tableau 14 : Version quantitative des composantes du LODS	62
Tableau 15 : Répartition des patients par quintiles de PS en fonction de la phase – modèle « Complet »	70
Tableau 16 : Répartition des patients par quintiles de PS en fonction de la phase de recrutement – modèle	
« Parcimonieux »	75
Tableau 17 : Répartition des patients par quintiles de PS en fonction de la phase de recrutement – modèle «	
interactions »	77
Tableau 18 : Comparaison des caractéristiques principales des trois modèles de PS	80
Tableau 19 : Nombre moyen de prescriptions par type de médicament et par phase	81
Tableau 20 : Résultats de la modélisation du nombre de prescriptions d'anti-infectieux	82
Tableau 21 : Résultats de la modélisation du nombre de prescriptions de médicaments « Autres »	83
Tableau 22 : Liste des différents corticoïdes administrés dans PREMISS	84
Tableau 23 : Délais moyens de prise en charge du sepsis par HSHC ou hydrocortisone dans les deux phases	
Tableau 24 : Posologies moyennes des administrations d'HSHC et d'hydrocortisone dans les deux phases	85
Tableau 25 : Durées moyennes des administrations d'HSHC et d'hydrocortisone dans les deux phases	85
Tableau 26 : Délai entre le début du sepsis et la première injection de Xigris	86
Tableau 27: Nombre d'administrations de Xigris® par patient	86
Tableau 28 : Motifs intermédiaires d'arrêt du Xigris®	86
Tableau 29 : Motifs définitifs d'arrêt du Xigris®	87
Tableau 30 : Répartition des motifs d'arrêt du Xigris® selon la durée totale d'administration	88
Tableau 31 : Actes caractéristiques de la classe regroupant 772 patients	92
Tableau 32 : Actes caractéristiques de la classe regroupant 51 patients	93
Tableau 33 : Actes caractéristiques de la classe regroupant 30 patients	94
Tableau 34 : Actes caractéristiques de la classe regroupant 19 patients	95
Tableau 35 : Actes caractéristiques de la classe regroupant 15 patients	96
Tableau 36 : Actes caractéristiques de la classe regroupant 3 patients Tableau 37 : Coûts en €2004 des principaux médicaments dans les deux phases	96 97
	98
Tableau 38 : Coûts en €2004 des médicaments de la catégorie « Autres médicaments » dans les deux phases Tableau 39 : Résultats du test de comparaison des coûts moyens dans les deux phases	98 98
	101
Tableau 40 : Coûts en €2004 des différents types de transfusions dans les deux phases Tableau 41 : Résultats du test de comparaison des coûts moyens dans les deux phases	101
Tableau 42 : Coûts médicaux moyen par patient dans chaque phase, équation de Chaix	101
Tableau 42 : Cours medicaux moyen par parient dans chaque phase, equation de Chark Tableau 43 : Résultats du test de comparaison des coûts médicaux moyens dans les deux phases	102
Tableau 44 : Coûts directs moyens par patient dans chaque phase, équation de Sznajder	102
Tableau 45 : Résultats du test de comparaison des coûts directs dans les deux phases	103
Tableau 46 : Coûts d'hospitalisation moyens par patient dans chaque phase, équation CUB Réa	103
Tableau 47 : Résultats du test de comparaison des coûts d'hospitalisation moyens dans les deux phases	103
Tableau 48 : Durée moyenne du séjour en réanimation en fonction du traitement reçu	103
Tableau 49 : Résultats des modélisations du logarithme de la durée, avec et sans prise en compte de l'effet d	
1 abicau +/. Resultats des modensations du logarithme de la durce, avec et sans prise en compte de l'effet c	105
Tableau 50 : Tableau récapitulatif - facteurs explicatifs de la durée de séjour en réanimation	105
Tableau 50 : Tableau recapitulatir - facteurs explicatifs de la durée de sejour en realifination Tableau 51 : Durée moyenne du séjour à l'hôpital en fonction du traitement reçu	105
Tableau 52 : Résultats des modélisations du logarithme de la durée, avec et sans prise en compte de l'effet c	
Tableau 32 . Resultats des modensations du logarithme de la durce, avec et sans prise en compte de l'effet e	106
Tableau 53 : Nombre de points W par patients selon la phase de recrutement	107

Tableau 54 : Résultat du test de comparaison des moyennes en points W entre les deux phases, par un boots	
non paramétrique	107
Tableau 55 : Modélisation du nombre de points W en fonction de la phase de recrutement et de la durée de s	•
	108
Tableau 56 : Nombre de points ICR par patients selon la phase de recrutement	108
Tableau 57 : Résultat du test de comparaison des moyennes en points ICR entre les deux phases, par un	
bootstrap non paramétrique	109
Tableau 58 : Modélisation du nombre de points ICR en fonction de la phase de recrutement et de la durée de	,
séjour	109
Tableau 59 : Répartition des patients en fonction du positionnement respectif des variables D179 et Surv	110
Tableau 60 : Comparaisons brute et ajustée des scores Oméga moyens dans les différents groupes	110
Tableau 61 : Score Oméga moyen dans les deux phases de recrutement	111
Tableau 62 : Résultats des modélisations du logarithme du score Oméga (diminué du sous-score associé à la	
surveillance continue de réanimation), avec et sans prise en compte de l'effet centre	112
Tableau 63 : Variables avec déséquilibre > 10 % dans l'échantillon initial	113
Tableau 64 : Lien entre la diurèse et le score LODS	113
Tableau 65 : État à J28 et phase de recrutement	114
Tableau 66 : Effet de la phase sur l'état à J28 ajusté sur les caractéristiques initiales	115
Tableau 67 : Variables les plus déséquilibrées dans l'échantillon apparié sur son PS	116
Tableau 68 : État à J28 et phase de recrutement - échantillon apparié	116
Tableau 69 : Effet de la phase sur l'état à J28 ajusté sur les caractéristiques initiales – échantillon apparié	117
Tableau 70 : Délai de prise en charge et état à J28	118
Tableau 71 : Délai de prise en charge et durée moyenne de survie	118
Tableau 72 : État à J28 selon la corticothérapie reçue	119
Tableau 73 : Effet de la phase sur l'état à J28 ajusté sur les caractéristiques initiales et la corticothérapie	120
Tableau 74 : Résultats des comparaisons de modèles	121
Tableau 75 : Coefficients du modèle de négatif binomial sur le nombre moyen d'hémorragies	121
Tableau 76 : Résultats des comparaisons de modèles	122
Tableau 77 : Coefficients du modèle de négatif binomial sur le nombre moyen de transfusions	122
Tableau 78 : Rappels sur les coûts et l'efficacité dans les deux phases sur l'échantillon apparié	124
Tableau 79 : Répartition, âge moyen et espérance de vie des survivants selon le score de McCabe et la phas	e de
recrutement	127
Tableau 80 : Prédictions des modèles de Poisson et NB sur un cas particulier	146
Tableau 81 : Comparaison des scores Oméga moyens - modèle général sur l'Oméga total	152
Tableau 82 : Comparaison des scores Oméga moyens - modèles sur chaque sous-score	153
Tableau 83 : Comparaison des scores Oméga modèles sur chaque acte	154
	Δ.
Tableau 84 : Comparaison des scores Oméga moyens - modèles différents selon la valeur de Surv sur chaqu	
acte, population de référence large	156
acte, population de référence large Tableau 85 : Comparaison des scores Oméga moyens - modèles différents selon la valeur de Surv sur chaqu	156 e
acte, population de référence large	156
acte, population de référence large Tableau 85 : Comparaison des scores Oméga moyens - modèles différents selon la valeur de Surv sur chaqu	156 e
acte, population de référence large Tableau 85 : Comparaison des scores Oméga moyens - modèles différents selon la valeur de Surv sur chaqu acte, population de référence stricte	156 e
acte, population de référence large Tableau 85 : Comparaison des scores Oméga moyens - modèles différents selon la valeur de Surv sur chaqu acte, population de référence stricte	156 e
acte, population de référence large Tableau 85 : Comparaison des scores Oméga moyens - modèles différents selon la valeur de Surv sur chaquacte, population de référence stricte 7. INDEX DES ILLUSTRATIONS	156 e 156
acte, population de référence large Tableau 85 : Comparaison des scores Oméga moyens - modèles différents selon la valeur de Surv sur chaquacte, population de référence stricte 7. INDEX DES ILLUSTRATIONS Figure 1 : Ressources dont la consommation est mesurée dans l'étude PREMISS	156 e 156
acte, population de référence large Tableau 85 : Comparaison des scores Oméga moyens - modèles différents selon la valeur de Surv sur chaquacte, population de référence stricte 7. INDEX DES ILLUSTRATIONS Figure 1 : Ressources dont la consommation est mesurée dans l'étude PREMISS Figure 2 : Système de gestion de la base de données PREMISS	156 e 156 28 32
acte, population de référence large Tableau 85 : Comparaison des scores Oméga moyens - modèles différents selon la valeur de Surv sur chaquacte, population de référence stricte 7. INDEX DES ILLUSTRATIONS Figure 1 : Ressources dont la consommation est mesurée dans l'étude PREMISS Figure 2 : Système de gestion de la base de données PREMISS Figure 3 : Structure hiérarchique des observations dans l'étude PREMISS	156 e 156 28 32 35
acte, population de référence large Tableau 85 : Comparaison des scores Oméga moyens - modèles différents selon la valeur de Surv sur chaquacte, population de référence stricte 7. INDEX DES ILLUSTRATIONS Figure 1 : Ressources dont la consommation est mesurée dans l'étude PREMISS Figure 2 : Système de gestion de la base de données PREMISS Figure 3 : Structure hiérarchique des observations dans l'étude PREMISS Figure 4 : Répartition régionale des unités de réanimation en France	156 e 156 28 32 35 47
acte, population de référence large Tableau 85 : Comparaison des scores Oméga moyens - modèles différents selon la valeur de Surv sur chaquacte, population de référence stricte 7. INDEX DES ILLUSTRATIONS Figure 1 : Ressources dont la consommation est mesurée dans l'étude PREMISS Figure 2 : Système de gestion de la base de données PREMISS Figure 3 : Structure hiérarchique des observations dans l'étude PREMISS Figure 4 : Répartition régionale des unités de réanimation en France Figure 5 : Répartition régionale des centres investigateurs PREMISS	156 e 156 28 32 35 47 48
acte, population de référence large Tableau 85 : Comparaison des scores Oméga moyens - modèles différents selon la valeur de Surv sur chaquacte, population de référence stricte 7. INDEX DES ILLUSTRATIONS Figure 1 : Ressources dont la consommation est mesurée dans l'étude PREMISS Figure 2 : Système de gestion de la base de données PREMISS Figure 3 : Structure hiérarchique des observations dans l'étude PREMISS Figure 4 : Répartition régionale des unités de réanimation en France Figure 5 : Répartition régionale des centres investigateurs PREMISS Figure 6: Répartition des inclusions par phase et par centre	156 e 156 28 32 35 47 48 50
acte, population de référence large Tableau 85 : Comparaison des scores Oméga moyens - modèles différents selon la valeur de Surv sur chaquacte, population de référence stricte 7. INDEX DES ILLUSTRATIONS Figure 1 : Ressources dont la consommation est mesurée dans l'étude PREMISS Figure 2 : Système de gestion de la base de données PREMISS Figure 3 : Structure hiérarchique des observations dans l'étude PREMISS Figure 4 : Répartition régionale des unités de réanimation en France Figure 5 : Répartition régionale des centres investigateurs PREMISS	156 e 156 28 32 35 47 48 50 tion
acte, population de référence large Tableau 85 : Comparaison des scores Oméga moyens - modèles différents selon la valeur de Surv sur chaquacte, population de référence stricte 7. INDEX DES ILLUSTRATIONS Figure 1 : Ressources dont la consommation est mesurée dans l'étude PREMISS Figure 2 : Système de gestion de la base de données PREMISS Figure 3 : Structure hiérarchique des observations dans l'étude PREMISS Figure 4 : Répartition régionale des unités de réanimation en France Figure 5 : Répartition régionale des centres investigateurs PREMISS Figure 6: Répartition des inclusions par phase et par centre Figure 7 : Différences standardisées calculées sur les caractéristiques du patient à son admission en réanima	156 e 156 28 32 35 47 48 50 tion 53
acte, population de référence large Tableau 85 : Comparaison des scores Oméga moyens - modèles différents selon la valeur de Surv sur chaquacte, population de référence stricte 7. INDEX DES ILLUSTRATIONS Figure 1 : Ressources dont la consommation est mesurée dans l'étude PREMISS Figure 2 : Système de gestion de la base de données PREMISS Figure 3 : Structure hiérarchique des observations dans l'étude PREMISS Figure 4 : Répartition régionale des unités de réanimation en France Figure 5 : Répartition régionale des centres investigateurs PREMISS Figure 6: Répartition des inclusions par phase et par centre Figure 7 : Différences standardisées calculées sur les caractéristiques du patient à son admission en réanima	156 e 156 28 32 35 47 48 50 tion 53 54
acte, population de référence large Tableau 85 : Comparaison des scores Oméga moyens - modèles différents selon la valeur de Surv sur chaquacte, population de référence stricte 7. INDEX DES ILLUSTRATIONS Figure 1 : Ressources dont la consommation est mesurée dans l'étude PREMISS Figure 2 : Système de gestion de la base de données PREMISS Figure 3 : Structure hiérarchique des observations dans l'étude PREMISS Figure 4 : Répartition régionale des unités de réanimation en France Figure 5 : Répartition régionale des centres investigateurs PREMISS Figure 6: Répartition des inclusions par phase et par centre Figure 7 : Différences standardisées calculées sur les caractéristiques du patient à son admission en réanima Figure 8 : Délai entre l'entrée à l'hôpital et l'admission en réanimation et phase de recrutement Figure 9 : Différences standardisées calculées sur les caractéristiques médicales du patient	156 e 156 28 32 35 47 48 50 tion 53 54 55
acte, population de référence large Tableau 85 : Comparaison des scores Oméga moyens - modèles différents selon la valeur de Surv sur chaquacte, population de référence stricte 7. INDEX DES ILLUSTRATIONS Figure 1 : Ressources dont la consommation est mesurée dans l'étude PREMISS Figure 2 : Système de gestion de la base de données PREMISS Figure 3 : Structure hiérarchique des observations dans l'étude PREMISS Figure 4 : Répartition régionale des unités de réanimation en France Figure 5 : Répartition régionale des centres investigateurs PREMISS Figure 6: Répartition des inclusions par phase et par centre Figure 7 : Différences standardisées calculées sur les caractéristiques du patient à son admission en réanima Figure 8 : Délai entre l'entrée à l'hôpital et l'admission en réanimation et phase de recrutement Figure 9 : Différences standardisées calculées sur les caractéristiques médicales du patient Figure 10 : Différences standardisées calculées sur les caractéristiques biologiques du patient	156 e 156 28 32 35 47 48 50 tion 53 54 55 57
acte, population de référence large Tableau 85 : Comparaison des scores Oméga moyens - modèles différents selon la valeur de Surv sur chaquacte, population de référence stricte 7. INDEX DES ILLUSTRATIONS Figure 1 : Ressources dont la consommation est mesurée dans l'étude PREMISS Figure 2 : Système de gestion de la base de données PREMISS Figure 3 : Structure hiérarchique des observations dans l'étude PREMISS Figure 4 : Répartition régionale des unités de réanimation en France Figure 5 : Répartition régionale des centres investigateurs PREMISS Figure 6: Répartition des inclusions par phase et par centre Figure 7 : Différences standardisées calculées sur les caractéristiques du patient à son admission en réanima Figure 8 : Délai entre l'entrée à l'hôpital et l'admission en réanimation et phase de recrutement Figure 9 : Différences standardisées calculées sur les caractéristiques médicales du patient Figure 10 : Différences standardisées calculées sur les caractéristiques biologiques du patient Figure 11 : PaO ₂ , score de Glasgow et diurèse en fonction de la phase de recrutement	156 e 156 28 32 35 47 48 50 tion 53 54 55 57 58
acte, population de référence large Tableau 85 : Comparaison des scores Oméga moyens - modèles différents selon la valeur de Surv sur chaquacte, population de référence stricte 7. INDEX DES ILLUSTRATIONS Figure 1 : Ressources dont la consommation est mesurée dans l'étude PREMISS Figure 2 : Système de gestion de la base de données PREMISS Figure 3 : Structure hiérarchique des observations dans l'étude PREMISS Figure 4 : Répartition régionale des unités de réanimation en France Figure 5 : Répartition régionale des centres investigateurs PREMISS Figure 6: Répartition des inclusions par phase et par centre Figure 7 : Différences standardisées calculées sur les caractéristiques du patient à son admission en réanima Figure 8 : Délai entre l'entrée à l'hôpital et l'admission en réanimation et phase de recrutement Figure 9 : Différences standardisées calculées sur les caractéristiques médicales du patient Figure 10 : Différences standardisées calculées sur les caractéristiques biologiques du patient Figure 11 : PaO ₂ , score de Glasgow et diurèse en fonction de la phase de recrutement Figure 12 : Bilirubine, fréquence cardiaque et taux de prothrombine	156 e 156 28 32 35 47 48 50 tion 53 54 55 57 58 58
acte, population de référence large Tableau 85 : Comparaison des scores Oméga moyens - modèles différents selon la valeur de Surv sur chaquacte, population de référence stricte 7. INDEX DES ILLUSTRATIONS Figure 1 : Ressources dont la consommation est mesurée dans l'étude PREMISS Figure 2 : Système de gestion de la base de données PREMISS Figure 3 : Structure hiérarchique des observations dans l'étude PREMISS Figure 4 : Répartition régionale des unités de réanimation en France Figure 5 : Répartition régionale des centres investigateurs PREMISS Figure 6: Répartition des inclusions par phase et par centre Figure 7 : Différences standardisées calculées sur les caractéristiques du patient à son admission en réanima Figure 8 : Délai entre l'entrée à l'hôpital et l'admission en réanimation et phase de recrutement Figure 9 : Différences standardisées calculées sur les caractéristiques médicales du patient Figure 10 : Différences standardisées calculées sur les caractéristiques biologiques du patient Figure 11 : PaO ₂ , score de Glasgow et diurèse en fonction de la phase de recrutement Figure 12 : Bilirubine, fréquence cardiaque et taux de prothrombine Figure 13 : Urée, bicarbonatémie et créatinine	156 e 156 28 32 35 47 48 50 tion 53 54 55 57 58 58 59
acte, population de référence large Tableau 85 : Comparaison des scores Oméga moyens - modèles différents selon la valeur de Surv sur chaquacte, population de référence stricte 7. INDEX DES ILLUSTRATIONS Figure 1 : Ressources dont la consommation est mesurée dans l'étude PREMISS Figure 2 : Système de gestion de la base de données PREMISS Figure 3 : Structure hiérarchique des observations dans l'étude PREMISS Figure 4 : Répartition régionale des unités de réanimation en France Figure 5 : Répartition régionale des centres investigateurs PREMISS Figure 6: Répartition des inclusions par phase et par centre Figure 7 : Différences standardisées calculées sur les caractéristiques du patient à son admission en réanima Figure 8 : Délai entre l'entrée à l'hôpital et l'admission en réanimation et phase de recrutement Figure 9 : Différences standardisées calculées sur les caractéristiques médicales du patient Figure 10 : Différences standardisées calculées sur les caractéristiques biologiques du patient Figure 11 : PaO ₂ , score de Glasgow et diurèse en fonction de la phase de recrutement Figure 12 : Bilirubine, fréquence cardiaque et taux de prothrombine	156 e 156 28 32 35 47 48 50 tion 53 54 55 57 58 58

Figure 16 : Différences standardisées calculées avant le redressement des biais	63
Figure 17: Proportion de valeurs manquantes par variable	65
Figure 18 : Répartition du nombre de valeurs manquantes par patient	66
Figure 19 : Nombre moyen de valeurs manquantes si la variable est manquante	67
Figure 20 : Moyenne conditionnelle de valeurs manquantes et pourcentage de valeurs manquantes	68
Figure 21 : Densité de probabilité des PS selon la phase – modèle « Complet »	70
Figure 22 : Différences standardisées des patients de la phase « Avant » en fonction de l'inclusion dans	
l'échantillon apparié – modèle « Complet »	71
Figure 23 : Différences standardisées des patients de la phase « Après » en fonction de l'inclusion dans	
l'échantillon apparié – modèle « Complet »	72
Figure 24 : Différences standardisées avant et après appariement sur le PS du modèle « Complet »	73
Figure 25 : Densité de probabilité des PS selon la phase – modèle « Parcimonieux »	74
Figure 26 : Différences standardisées avant et après appariement sur le PS du modèle « Parcimonieux »	76
Figure 27 : Densité de probabilité des PS en phase « Avant » et en phase « Après » - modèle « Avec	
interactions »	78
Figure 28 : Différences standardisées avant et après appariement sur le PS du modèle « Avec interactions »	79
Figure 29 : Posologies de Xigris renseignées	88
Figure 30 : Schéma récapitulatif des différents cas présents en fonction du nombre d'administrations, de la	
posologie, de la durée totale d'administration et du motif d'arrêt	89
Figure 31 : Fréquence des actes les plus courants dans le traitement du sepsis sévère	90
Figure 32 : Proportions des actes ayant des fréquences de réalisation différentes dans les deux phases (p-valu	
Figure 33 : Distribution du coût des inotropes en phase « Avant » (orange) et en phase « Après » (jaune)	99
Figure 34 : Distribution du coût des corticoïdes en phase « Avant » (orange) et en phase « Après » (jaune)	100
Figure 35 : Distribution du score Oméga total	111
Figure 36 : 10 000 couples (coût différentiel ; efficacité différentielle) bootstrap dans le plan coût- efficacité	
différentiels	124
Figure 37 : Courbe d'acceptabilité du Xigris®- vies sauvées	125
Figure 38 : Courbe d'acceptabilité du Xigris®- années de vie sauvées	128
Figure 39 : Différences entre moyennes du score Oméga en fonction de Surv	155

8. LEXIQUE

ACTH. Hormone adrénocorticotrophe. Corticotrophine. Substance émise par le lobe antérieur de l'hypophyse et qui déclenche la réaction du cortex de la glande surrénale.

Anurie. Tarissement de la sécrétion urinaire. En pratique, le terme désigne les situations ou le volume d'urine est négligeable (<100 mL/j).

ATU. Autorisation Temporaire d'Utilisation. Selon l'article L.601-2 du Code de la santé publique, les ATU permettent la mise à disposition temporaire, à titre exceptionnel, et à des fins thérapeutiques, de médicaments ne bénéficiant pas d'AMM en France, dans trois circonstances : il peut s'agir soit de médicaments « destinés à traiter des pathologies graves alors qu'il n'existe pas d'alternative thérapeutique, dès lors que leur efficacité est fortement présumée au vu des résultats d'essais thérapeutiques auxquels il a été procédé en vue du dépôt d'une demande d'AMM » ; soit de médicaments « destinés à des patients atteints de maladies rares, dès lors qu'il n'existe aucun médicament déjà autorisé au sens de l'article L. 601 et susceptible de se substituer à eux » ; soit enfin de médicaments « importés en vue de leur prescription à des malades nommément désignés sous la responsabilité de leur médecin traitant, dès lors qu'ils sont autorisés à l'étranger ». On distingue entre l'ATU de cohorte, pour un groupe de patients précisément définis, et l'ATU nominative, pour un malade précis.

Biais. Erreur systématique entraînant une interprétation erronée des résultats d'une étude. L'introduction d'un biais dans le calcul statistique peut être liée soit à la défectuosité ou la déformation de l'échantillon qui sert de base à l'estimation, soit à la méthode d'évaluation ellemême. Mathématiquement, le biais s'analyse comme écart entre l'espérance mathématique d'un estimateur et la valeur vraie du paramètre que cet estimateur doit permettre d'apprécier. [Office de la langue française, 1990]

Bolus. Injection intravasculaire très rapide et brève d'un médicament ou d'un produit de contraste. Employé dans les contextes où il est question de l'administration des préparations par voie intraveineuse, « bolus » peut désigner l'acte d'injecter la substance dans l'organisme ou la masse de substance injectée.

CIVD. Coagulation intravasculaire disséminée. Coagulopathie liée à l'apparition pathologique d'une activité thrombique circulante. Celle-ci induit la formation de microcaillots dans les petits vaisseaux, avec consommation locale des facteurs de la coagulation et des plaquettes, ainsi qu'une

fibrinolyse secondaire réactionnelle. Consommation des facteurs et fibrinolyse secondaire sont responsables du syndrome hémorragique qui peut accompagner toute CIVD.

Corticoïde. Corticostéroïde. Toute substance préparée à partir des hormones stéroïdes sécrétées par la partie périphérique (cortex) des glandes surrénales et des produits de synthèse ayant une action analogue.

CPAP. Continuous Positive Airway Pressure/pression positive continue. Pression positive expiratoire en ventilation spontanée.

Défaillance cardiovasculaire. Les définitions varient. Les paramètres les plus souvent retenus sont la fréquence cardiaque, la pression artérielle, la tachycardie et/ou fibrillation ventriculaire, le pH en association avec la PaCO₂, le remplissage vasculaire ou l'utilisation de drogues vaso-actives, l'arrêt cardiaque ou l'infarctus du myocarde... Dans le LODS, on considère qu'il y a défaillance cardiovasculaire si la fréquence cardiaque n'est pas comprise entre 30 et 139 battements par minute ou si la pression artérielle systolique n'est pas comprise entre 90 et 239 mm Hg.

Défaillance gastro-intestinale. La seule définition formelle est donnée par Tran et al^{xxi}. Ils retiennent comme critères la présence d'un ulcère aigu hémorragique (nécessitant plus de 2 unités sanguines/24 h) et la présence d'une pancréatite aiguë hémorragique, d'une cholécystite aiguë alithiasique, d'une entérocolite nécrosante, d'une perforation digestive.

Défaillance hématologique. Les définitions sont variables. Les 3 paramètres suivants interviennent le plus souvent : leucocytose, hématocrite, plaquettes. Certains auteurs ajoutent la CIVD. Dans le LODS, la défaillance hématologique se définit par une leucocytose qui n'est pas comprise dans l'intervalle $[2.5-50].10^9$ leucocytes/L ou un taux de plaquettes inférieur à 50.10^9 /L.

Défaillance hépatique. Les définitions varient. Les critères retenus peuvent être la présence d'un ictère, le taux de bilirubine, la présence d'une encéphalopathie hépatique, le taux de SGPT, la phosphate alcaline... Dans le LODS, on retient un taux de bilirubine supérieur à 34.1 μmol/L ou un taux de prothrombine inférieur à 25 %.

Défaillance neurologique. Les auteurs s'accordent à la définir comme un score de Glasgow inférieur ou égal à 6 en l'absence de sédation. Certains

-

xxi Tran DD, Groeneveld AB, van der Meulen J, Nauta JJ, Strack van Schijndel RJ, Thijs LG. Age, chronic disease, sepsis, organ system failure, and mortality in a medical intensive care unit. Crit Care Med. 1990 May;18(5):474-9.

auteurs rajoutent un critère, l'apparition brutale d'un syndrome confusionnel. Dans le LODS, tout score inférieur à 14 implique une défaillance neurologique.

Défaillance rénale. Définitions variables. Les critères peuvent être la diurèse, la créatininémie, l'urée, l'épuration extra-rénale. Dans le LODS, on retient l'urée sanguine (≥6 mmol/L), la créatinine (>105 μmol/L), la diurèse (non comprise dans l'intervalle [0.75-1[L/24h).

Défaillance respiratoire. Les définitions sont variables et font intervenir la fréquence respiratoire, la PaCO₂, l'AaDO₂, la présence d'une ventilation, la FIO₂, la présence de PEEP... Dans le score LODS, il y a défaillance respiratoire si le patient est sous ventilation mécanique, sous CPAP ou IPAP. C'est une définition moins restrictive que les autres.

Dialyse. Technique physique permettant la séparation des molécules en fonction de leur taille, par passage à travers une membrane comportant une très grande quantité de micropores (ou membrane dialysante). *Dialyse rénale*. Hémodyalise. Technique d'épuration extrarénale faisant appel à des appareils de dialyse fonctionnant sur circulation extracorporelle et appelés hémodialyseurs.

Dotation Globale. Enveloppe Globale. Budget Global. Dans les établissements de santé publics ou privés participant au service public hospitalier, la part des dépenses prise en charge par l'assurance maladie est financée sous la forme d'une dotation globale annuelle. La dotation globale est introduite en France par la loi du 19 janvier 1983 et le décret du 11 août 1983 pour se substituer au système du prix de journée. Les Agences Régionales de l'Hospitalisation répartissent les dotations entre les établissements de santé.

Endothélium. Tissu constitué d'une seule couche de cellules, qui recouvre la paroi interne du cœur, des vaisseaux sanguins, des vaisseaux lymphatiques et des cavités séreuses. [Office de la langue française, 2000]

Facteur tissulaire (FT). Facteur III. Facteur impliqué dans la cascade de la coagulation. Récepteur du facteur VIIa, le complexe FT-VIIa active par protéolyse les facteurs IX et X.

Fibrinolyse. Ensemble des processus conduisant à la destruction physiologique du caillot de fibrine sous l'action de la plasmine (forme active du plasminogène, élaboré dans le foie). [Office de la langue française, 1998]

Hématocrite. Rapport, exprimé en pourcentage, du volume de globules rouges obtenu en centrifugeant un échantillon de sang total sur le volume de sang total contenu dans cet échantillon. [Office de la langue française, 2000]

Hypoperfusion. Diminution de l'arrivée du sang dans un territoire de l'organisme. Dans le cadre d'un sepsis sévère, l'hypoperfusion se traduit habituellement par une acidose lactique, une oligurie, des altérations de la conscience.

Hypotension. Hypotension artérielle. Diminution anormale de la pression que le sang exerce sur les parois des artères. [Office de la langue française, 2000] Dans le sepsis sévère, L'hypotension se définit comme une tension artérielle systolique < 90 mm Hg ou une réduction d'au moins 40 mm Hg des chiffres tensionnels habituels, en l'absence d'autre cause connue d'hypotension (médicaments hypotenseurs, choc cardiogénique).

IGS II. SAPS II. Indice de gravité simplifié de deuxième génération. Indice synthétique de la gravité en unités de soins intensifs, synthétisant 15 paramètres biologiques. L'IGS II est compris entre 0 et 163 (version SFAR).

Infarctus du myocarde. Altération macroscopique d'une paroi cardiaque, d'origine ischémique, quel qu'en soit le mécanisme, comportant une nécrose myocardique et, ultérieurement, une sclérose, et intéressant une surface pariétale au moins égale à 2 cm². [Office de la langue française, 1990]

IPAP. Inspiratory Positive Airway Pressure. Pression positive inspiratoire en ventilation spontanée.

Ischémie. Arrêt ou diminution de l'apport sanguin artériel dans un tissu ou un organe [Office de la langue française, 1999]

Leucocyte. Globule Blanc (GB). Cellule mature et nucléée du sang circulant, qui a pour fonction de défendre l'organisme contre l'infection. [Office de la langue française, 2000]

LOD. LODS. Logistic Organ Dysfunction system. Score destiné à prédire la mortalité des patients à partir de 6 défaillances d'organe : neurologique, cardiovasculaire, rénale, pulmonaire, hématologique et hépatique. Compris entre 0 et 22.

Myocardiopathie congestive. Cardiomyopathie congestive. Myocardiopathie Myocardiopathie subaiguë caractérisée par une dilatation plus ou moins importante d'un ou des deux ventricules, une atteinte de la fonction ventriculaire systolique, une évolution progressivement l'insuffisance cardiaque irréductible et un risque de mort à tous les stades de la maladie. Elle frappe principalement les jeunes adultes âgés de 20 à 40 ans et elle atteint 3 fois plus souvent les hommes que les femmes. Le cœur malade est gros et flasque, plus lourd que la moyenne normale, ses cavités sont très dilatées, surtout celles du ventricule gauche, et ses parois sont peu épaisses. Il n'y a pas d'obstacle à l'éjection sanguine, mais le muscle cardiaque perd ses facultés contractiles à cause de l'atteinte primitive de la fibre myocardique. [Office de la langue française, 2001]

Oligurie. Diminution de la quantité des urines. Le seuil correspond à 750 mL par jour, voire 500 mL/j.

Prednisolone. Deltahydrocortisone. Métacortandralone. Glucocorticoïde dérivé de l'hydrocortisone, cinq fois plus actif que la cortisone, administré par voie buccale, en application locale et en collyre comme anti-inflammatoire. Dans la documentation d'origine française, on trouve également ces noms déposés : Erbacort, Hydrocortancyl, Phortisolone, Predniretard, Solucort, Solupred.

Profibrinolytique. Favorisant la fibrinolyse.

Risque de première espèce (\alpha). Probabilité de rejeter l'hypothèse nulle H_0 alors que celle-ci est vraie. Il s'agit donc de la probabilité pour que H_0 soit vraie connaissant les données observées.

Risque de deuxième espèce (β). Probabilité de ne pas rejeter l'hypothèse nulle H_0 , à tort. La puissance, 1- β , correspond donc à la probabilité de rejeter H_0 quand elle est fausse]

SDRA. Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë. Forme sévère de défaillance pulmonaire aiguë, consécutive à une altération de la perméabilité capillaire. Le SDRA est un œdème pulmonaire lésionnel dû à une atteinte de la structure de la membrane alvéolo-capillaire, secondaire à une inflammatoire. Cette cascade inflammatoire peut rester limitée au niveau pulmonaire ou atteindre les autres fonctions de l'organisme et entraîner défaillance une multiviscérale.

SOFA. Sepsis-related Organ Failure Assessment. Description quantitative des défaillances d'organe (respiration, coagulation, système cardiovasculaire, système hépatique, système rénal et neurologique), par le biais de la PaO₂/FiO₂, des plaquettes, des catécholamines, de la bilirubine, de la créatinine ou de la diurèse, du score de Glasgow. Compris entre 0 et 24.

Synacthène. Tétracosactide. Corticostimuline de synthèse, analogue de l'ACTH naturelle, qui provoque la sécrétion d'hormones corticosurrénales en vue d'évaluer la fonction surrénalienne.

Thrombine. Facteur de la coagulation, produit de transformation de la prothrombine sous l'effet de la prothrombinase, qui transforme le fibrinogène en fibrine. Son excès dans la circulation est susceptible d'induire une coagulation intravasculaire disséminée. [Office de la langue française, 1990]

Validité externe. Capacité d'une étude à fournir des résultats qui seront reproduits dans d'autres études.

Validité interne. Une étude est considérée comme ayant une bonne validité interne si les résultats observés sont vraiment le fait des variables mesurées. Il s'agit donc de s'assurer de l'absence de biais dans l'étude. L'essai randomisé est considéré comme le design apportant la plus grande validité interne à une étude.

Vasopresseurs. Tout agent (substance naturelle, drogue, médicament) qui fait augmenter la pression dans les vaisseaux sanguins. [Office de la langue française, 2000]