



PROGRAMME STRATÉGIES INNOVANTES ET COUTEUSES

—

MINISTÈRE DE LA SANTÉ DGOS – DRCI CHU de NANTES – REES-FRANCE

**« ÉVALUATION ÉCONOMIQUE DE LA SURVEILLANCE PAR  
OXYMÉTRIE CÉRÉBRALE (INVOS™) EN PEROPÉRATOIRE LORS  
D'ENDARTÉRIECTOMIES CAROTIDIENNES »**

**ESSAI EMOCAR (2010-2017)**

**Rapport de fin d'étude**

**10 juillet 2017**

---

Pr Robert Launois

Anastasiia Kabeshova, PhD

Elise Cabout, MSc

Investigateur Principal : Dr Yann Le Teurnier – CHU de Nantes

Coordinateur Étude Economique : Pr Robert Launois – REES France

## ÉQUIPE COORDINATRICE : CHU de NANTES

- ❖ Coordinateurs : Dr Yann Le Teurnier-Pr Bertrand Rozec
- ❖ Responsable de la Cellule Innovation - Valéry-Pierre Riche
- ❖ Chef de projets (DRCI) : Mme Cécile Dert
- ❖ Neuro-radiologue : Pr. Hubert Desal
- ❖ Neuro-psychologue : Estelle Lamy
- ❖ Biologiste : Dr Edith Bigot
- ❖ Statisticien : C Volteau – JB Ardouin
- ❖ Data Manager : Emilie Le Blanc
- ❖ Pharmaco-vigilance : Dr Anne Chiffolleau

## ÉQUIPE ÉCONOMIQUE : REES France

- ❖ Coordinateur : Pr Robert Launois
- ❖ Anastasiia Kabeshova PhD
- ❖ Elise Cabout Msc ENSAI
- ❖ Soumaia Ben Hariz Msc UPEC
- ❖ Lucia Fiestas Navarrete Msc EHESP
- ❖ Jean-Gabriel Le Moine Msc Université du Mans
- ❖ William Galy Stagiaire ENSAI
- ❖ Nadia Solim TABO Stagiaire Centre d'Etudes pour le Développement International (CERDI- Clermont-Ferrand, France)

## CENTRES INVESTIGATEURS

Pr Y Le Teurnier (CHU de Nantes) ; Pr Y Blanloeil (CHU de Nantes) ; Pr B Rozec (CHU de Nantes) ; Pr H Dessal (CHU de Nantes) ; Pr C Arvieux (CHU de Brest) ; Pr D Gueret (CHU de Brest) ; Pr T Nimal (CHU de Brest) ; Pr C Auboyer (CHU de Saint Etienne) ; Pr S Molliex (CHU de Saint Etienne) ; Pr M Cannesson (CHU de Lyon) ; Pr Z Vichova (CHU de Lyon) ; Pr P Colson (CHRU Montpellier) ; Pr D Longrois (AP-HP Bichat - Claude Bernard) ; Pr V Chterev (AP-HP Bichat – Claude Bernard) ; Pr C Decoene (CHRU Lille) ; Pr JP Dupeyron (CHU de Strasbourg) ; Pr G Godet (CHU de Rennes) ; Pr G Janvier (CHU de Bordeaux) ; Pr F Legarrigue (CHU de Tours) ; Pr D Texier (CHU de Tours) ; Pr Y Le-Manack (AP-HP Pitié Salpêtrière) ; Pr JM Malinosky (CHU de Reims) ; Pr P Schoeffler (CHU de Clermont Ferrand) ; Pr S Laforet (CHU de Clermont Ferrand) ; Pr P Viard (CH de Marie Lannelongue).



## PRÉSENTATION DE LA SOCIÉTÉ

**REES France** est un bureau d'études spécialisé dans l'évaluation des technologies et des actions de santé. Il regroupe des évaluateurs professionnels : économistes, biostatisticiens, informaticiens et 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 modes de prises en charge et 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
- ❖ Comparaisons indirectes – méta-analyses multitraitements
- ❖ Modèle coût efficacité et analyse de sensibilité probabiliste
- ❖ Modèle d'impact budgétaire multicohorte
- ❖ Bootstrap sur les données individuelles
- ❖ Cahier d'observations électronique – Évaluation 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 de 250 articles dans des revues à Comité de Lecture et réalisé plus de cent études évaluatives en appliquant ces techniques.

## RECHERCHES & TRAVAUX RÉCENTS

**Etudes sur données individuelles :** Programme de soutien aux Innovations diagnostiques et thérapeutiques coûteuses, Direction des Hôpitaux et de l'organisation des Soins (DHOS) : Protocole EMOCAR « Évaluation économique de la surveillance par oxymétrie cérébrale (INVOS™) en peropératoire lors d'endartériectomies carotidiennes (STIC 2010-2017) ; Protocole CECILE, Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers (2010-2017) ; ministère de la Santé. Programme de Soutien aux Innovations, Diagnostics et Thérapeutiques Coûteuses : « Évaluation du traitement endoscopique de l'emphysème pulmonaire (TEEP) comme technique alternative à la chirurgie de réduction du volume pulmonaire » (STIC-DHOS 2007-2008) - Ministère de la Santé. Programme de Soutien aux Innovations, Diagnostics et Thérapeutiques Coûteuses : « Évaluation de la mise en place temporaire (6 mois) d'un ballon gastrique chez les patients présentant une obésité morbide sévère dans le cadre d'une prise en charge multidisciplinaire avant chirurgie bariatrique » (STIC-DHOS 2007-2008) ; évaluation du Réseau MORPHÉE (DRDR-IdF 2006-2007) ; Office Parlementaire des Politiques de Santé Assemblée Nationale-Sénat : « Prise en charge précoce des accidents vasculaires cérébraux » (OPEPS 2006-2007). Institut National du Cancer : « Évaluation du coût du dépistage organisé du cancer colorectal et du cancer du sein » (INCA 2006-2007) ; Office Français des Drogues et Toxicomanies. « Évaluation du Réseau des soins en microstructures en Alsace (OFDT 2006-2007) ; ICEREA (14 services de réanimation PHRC 2006-2008) Evaluation du Réseau MORPHEE (FAQSV 2004-2006) ; INCA Évaluation du coût du dépistage organisé du cancer colorectal et du cancer du sein (2006) ; Programme de soutien aux Innovations diagnostiques et thérapeutiques coûteuses, Direction des Hôpitaux et de l'organisation des Soins (DHOS) : PREMISS (SFAR, SRLF, 85 services de réanimation, 1096 patients inclus 2002-2006) ; Programme de soutien aux Innovations diagnostiques et thérapeutiques coûteuses, Direction des Hôpitaux et de l'organisation des Soins (DHOS) : HER.ME.S (AP-HP, CRLCC, 12 services d'oncologie 2001 – 2005 ) ; Evaluation du Réseau Asthme RESALIS (CPAM. Évreux, Alliance Médica 1998- 2002) ; Evaluation des Réseaux Groupama Partenaire Santé (Mutualité Sociale Agricole, Groupama 1999-2001) ; Conception et Développement de Cahier d'Observation en ligne, Contrôle qualité, Analyse statistique, Rédaction du rapport de fin de l'étude.

**Méta-analyses décisionnelles dans de nombreuses indications :** Cancer du sein métastatique, cancer du poumon métastatique, schizophrénie, AVC et unités neurovasculaires, cancer de la prostate, dépistage du cancer colorectal, etc. (voir site [www.rees-france.com](http://www.rees-france.com)). Modèles d'impact budgétaire de la mise sur le marché de nouvelles molécules (schizophrénie, antiémétiques dans les chimiothérapies fortement et moyennement émétisantes).

**Méta-analyse multitraitements bayésienne :** Cancer du poumon, cancer du sein, cancer colorectal, polyarthrite rhumatoïde.

## RÉCENTES PUBLICATIONS

- Launois R., Kabeshova A. « Quel instrument fait-il choisir pour présenter les résultats d'une évaluation économique d'un médicament ou d'un produit de santé ? Mesurer la santé gagnée d'un traitement innovant ». *Journal de Gestion et d'Économie Médicales* 2016. 34 (2-3): 115-131
- Ben Hariz S., Kabeshova A., Tsakeu E., Benamouzig R., Launois R. « Analyse coût-résultats de la rifaximine dans la prévention des récives d'encéphalopathie hépatique en France ». *Journal de Gestion et d'Économie Médicales* 2016. 34 (2-3): 161-176.
- Launois R., Le Moine JG., Huynh TMT. «Mixed Treatment Comparison and Bayesian Integrated Economic Evaluation of Cost-Effectiveness and Budget Impact of TNF-alpha inhibitors for Rheumatoid Arthritis after Failure of Conventional DMARD Therapy». *Journal de Gestion et d'Économie Médicales* 2016, 34(2-3): 145-160.
- Ben Hariz S., Kabeshova A., Tsakeu E., Benamouzig R., Launois R. « Analyse coût-résultats de la rifaximine- $\alpha$  dans la prévention des récives d'encéphalopathie hépatique en France ». *Journal de gestion et d'économie médicale* 2016. À paraître
- Kabeshova A., Ben Hariz S., Tsakeu E., Benamouzig R., Launois R. «Cost-effectiveness analysis of rifaximin- $\alpha$  administration for the reduction of episodes of overt hepatic encephalopathy in recurrence compared with standard treatment in France». *Therapeutic Advances in Gastroenterology* 2016. Sous presse
- Le Moine JG, Fiestas-Navarrete L, Katumba K, Launois R. «Psychometric Validation of the 14 items Chronic Venous Insufficiency Quality of Life Questionnaire (CIVIQ-14): Confirmatory Factor Analysis». *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2016 Feb;51(2):268-74
- Launois R. «Health-related quality of life scales specific for chronic venous disorders of the lower limbs » *Journal of Vascular Surgery* Avril 2015 - 219-227
- Launois R., Salah G., Fiestas Navarrete L., Le Moine JG, Ethgen O. «Paiement à la performance et fixation conditionnelle du prix du médicament». *Revue Française des Affaires Sociales* n°4-2014
- Ghabri S., Launois R. «Évaluation quasi-expérimentale des interventions médicales : méthode des variables instrumentales». *Journal de Gestion et d'Économie Médicale* 2014, Vol.32, n°5-6, 371-388
- Launois R., Jean-Gabriel Le Moine, Bernard Uzzan et al. « Systematic review and bivariate/HSROC random-effect meta-analysis of immunochemical and guaiac-based fecal occult blood tests for colorectal cancer screening ». *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 2014
- Launois R., Fiestas Navarrete L., Ethgen O., Le Moine JG. and Gatsinga R. « Health economic value of an innovation: delimiting the scope and framework of future market entry agreements ». *Journal of Market Access & Health Policy* 2014, 2: 24988.
- Launois R. «A quality of life tool kit in chronic venous disorders». *Phlebology* 2014; 21 (3):152-160.
- Launois R., Ethgen O. «Contrats de risk-sharing: choix des schémas d'étude et des critères de jugement. » *Ann Pharm Fr* (2013), [http : //dx.doi.org/10.1016/j.pharma.2013.08.009](http://dx.doi.org/10.1016/j.pharma.2013.08.009)
- Launois R., Le Moine JG., Raimond V., Maunoury F., Daher I., Akindede M., Dessaigne A. «Évaluation économique a priori du dépistage de la rétinopathie diabétique par photographies du fond d'oeil». *Journal d'Économie Médicale* 2012, Vol 30, n°2, 79-95.
- Launois R., Le Moine JG., Lozano & A.Mansilha F.S. « Quality of Life Research». Construction and international validation of CIVIQ 14 a new questionnaire with stable factorial structure.2012, 21:1051-1058.
- Hassan C., Rex DK., Cooper GS., Zullo A., Launois R., Benamouzig R. «Primary prevention of colorectal cancer with low-dose aspirin in combination with endoscopy: a cost-effectiveness analysis». *Gut* 2012 ;61:1172-1179
- Khellaf M., Le Moine JG., Poitrinal P., Francesconi C., Haddad A., Bierling P., Michel M., Eckert L., Launois R., Godeau B. « Costs of managing severe immune thrombocytopenia in adults: a retrospective analysis ». *Annals of Hematology* 2011, 90: 441-446.
- Launois R. Le retour sur investissement des dépenses engagées dans la lutte contre le cancer et l'impact sur l'outil productif du pays, *Le Nouveau cancérologue*, vol 4(1), Janvier - Mars 2011
- Launois R. Modèle économique du dépistage de la rétinopathie diabétique par lecture différée de photographies de fond d'oeil, réalisé par REES France pour la HAS, in HAS - Recommandations en santé publique. Argumentaire. Dépistage de la rétinopathie diabétique par lecture différée de photographies du fond d'œil, Paris, 4 mars 2011
- Launois R., Avouac B., Berenbaum F., Blin O., Bru I., Fautrel B., Joubert J.-M. , Sibilia J., Combe B. Comparison of Certolizumab Pegol with other anti-cytokine agents for the treatment of rheumatoid arthritis: a multiple-treatment bayesian meta-analysis, *J Rheumatol.* 2011 May;38(5):835-45
- Launois R., Mansilha A., Jantet G. International Psychometric Validation of the Chronic Venous Disease Quality of Life Questionnaire (CIVIQ-20), *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2010 Dec;40(6):783-9
- HAS, Argumentaire : Dépistage de la rétinopathie diabétique par lecture différée de photographies du fond d'œil, Décembre 2010.

## SOMMAIRE

<b>LISTE DES ACRONYMES</b>	<b>10</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b>	<b>11</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b>	<b>13</b>
<b>SYNTHESE</b>	<b>14</b>
<b>1 INTRODUCTION</b>	<b>19</b>
<b>2 CHOIX STRUCTURANTS</b>	<b>21</b>
2.1 PROTOCOLE DE L'ETUDE	21
2.2 POPULATIONS D'ANALYSE	23
2.3 INTERVENTIONS	27
2.4 COMPARATEUR	28
2.5 SOURCES DES DONNEES	28
2.5.1 CRITERES DE QUALITE DE VIE	28
2.5.2 CONSOMMATIONS DE RESSOURCES	31
<b>3 METHODES D'ANALYSES</b>	<b>32</b>
3.1 TECHNIQUES STATISTIQUES	32
3.1.1 ÉCHANTILLONS APPARIES OU INDEPENDANTS	32
3.1.2 ANALYSE DE LA VARIANCE	32
3.1.3 KRUSKAL-WALLIS	32
3.1.4 WILCOXON SIGNED RANK TEST	33
3.1.5 TEST DU CHI-2 ET FISHER'S EXACT	33
3.2 PRISES EN COMPTE DES DONNEES MANQUANTES	34
3.3 MAPPING	35
3.4 ANALYSE DES COUTS	39
3.5 ANALYSE COUT-RESULTAT	42
3.5.1 LES METHODES D'ESTIMATION POUR CONSTRUIRE UNE REGION DE CONFIANCE AUTOUR DU RDCR (DRUMMOND AND MCGUIRE, 2001)	44
3.5.2 AU-DELA DES INTERVALLES DE CONFIANCE	50
3.5.3 LIEN ENTRE COURBE D'ACCEPTABILITE ET BENEFICE MONETAIRE NET (CLAXTON, 2008)	56
<b>4 RESULTATS</b>	<b>58</b>
4.1 DESCRIPTION DE LA POPULATION	58
4.2 MAPPING	59
4.2.1 LA CONSTRUCTION DES MODELES	59
4.2.2 LA COMPARAISON DES DIFFERENTS MODELES	60
4.3 ANALYSE DESCRIPTIVE DE LA POPULATION DE L'ENSEMBLE INTEGRAL	63

4.3.1	QUALITE DE VIE	63
4.3.2	CONSOMMATIONS DE RESSOURCES	68
<b>4.4</b>	<b>ANALYSE ECONOMIQUE DE LA POPULATION DE L'ENSEMBLE INTEGRAL EVALUABLE</b>	<b>75</b>
4.4.1	ELLIPSE DE CONFIANCE	77
4.4.2	COURBES D'ACCEPTABILITE DES RATIOS DIFFERENTIELS COUT RESULTAT DU FAS EVALUABLE	79
4.4.3	ESTIMATION DU BENEFICE MONETAIRE NET DIFFERENTIEL PAR REGRESSION LINEAIRE (HOCH 2002,2014)	80
4.4.4	REPRESENTATION GRAPHIQUE DU BENEFICE MONETAIRE NET DIFFERENTIEL	84
4.4.5	BENEFICE MONETAIRE NET MESURE EN VALEUR ABSOLUE ET DETERMINATION DE LA VALEUR DE $\Delta$	85
4.4.6	COURBES D'ACCEPTABILITE DU BENEFICE MONETAIRE NET	87
4.4.7	FRONTIERE DES MEILLEURS TRAITEMENTS FINANCIEREMENT ACCEPTABLES	88
4.4.8	ANALYSE DE SENSIBILITE	89
<b>4.5</b>	<b>ANALYSE DESCRIPTIVE DE LA POPULATION NIRS</b>	<b>91</b>
4.5.1	QUALITE DE VIE	92
4.5.2	CONSOMMATIONS DE RESSOURCES	96
<b>4.6</b>	<b>ANALYSE ECONOMIQUE DE LA POPULATION NIRS EVALUABLE</b>	<b>99</b>
4.6.1	ELLIPSE DE CONFIANCE	100
4.6.2	BENEFICE MONETAIRE NET DIFFERENTIEL	101
4.6.3	BENEFICE MONETAIRE NET MESUREE EN VALEUR ABSOLUE ET DETERMINATION DE LA VALEUR DE $\Delta$	105
4.6.4	COURBES D'ACCEPTABILITE DU BENEFICE MONETAIRE NET NIRS EVALUABLE	106
4.6.5	FRONTIERE DES MEILLEURS TRAITEMENTS FINANCIEREMENT ACCEPTABLES NIRS EVALUABLE	108
<b>5</b>	<b>CONCLUSION</b>	<b>109</b>
<b>6</b>	<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>	<b>111</b>
<b>ANNEXE A - TARIFICATIONS DES DIFFERENTES CONSOMMATIONS MEDICALES</b>		<b>113</b>
<b>ANNEXE B – GESTION DES DONNEES MANQUANTES</b>		<b>125</b>
<b>B - 1</b>	<b>- GESTION DES DONNEES MANQUANTES POUR LE SF-36</b>	<b>125</b>
<b>B - 2</b>	<b>- GESTION DES DONNEES MANQUANTES POUR L'EQ-5D-3L</b>	<b>127</b>
<b>B - 3</b>	<b>- COMPARAISON CROISEE DES VALEURS MANQUANTES</b>	<b>134</b>
<b>ANNEXE C – MATRICE DES SCORES D'UTILITÉ DE JULIE CHEVALIER</b>		<b>135</b>
<b>ANNEXE D – MAPPING</b>		<b>136</b>
<b>ANNEXE E – RESULTATS SUPPLEMENTAIRES</b>		<b>138</b>
<b>E-1</b>	<b>- POPULATION FAS EVALUABLE</b>	<b>138</b>
<b>E-2</b>	<b>- POPULATION NIRS EVALUABLE</b>	<b>140</b>
<b>ANNEXE F – CALCUL DU REVENU EQUIVALENT ANNUEL</b>		<b>142</b>

<b>ANNEXE G – TRADUCTION FRANÇAISE DU QUESTIONNAIRE RUD</b>	<b>143</b>
<b>ANNEXE H – TRANSCODAGE DU SF-36</b>	<b>172</b>
<b>ANNEXE I – PROTOCOLE</b>	<b>174</b>
<b>6.1 RESSOURCES CONSOMMEES</b>	<b>174</b>
6.1.1 CONSOMMATION MEDICALES DIRECTEMENT LIEES AUX SOINS	174
6.1.2 CONSOMMATION FAMILIALE DIRECTEMENT ASSOCIEE AUX AIDES INFORMELLES	175
<b>6.2 VALORISATION DES CONSOMMATIONS MEDICALES</b>	<b>175</b>
<b>6.3 ANALYSE DES COUTS</b>	<b>176</b>
<b>6.4 UTILITE COLLECTIVE</b>	<b>176</b>
<b>6.5 RAPPORT COUT UTILITE COLLECTIVE</b>	<b>177</b>
<b>6.6 DATA MANAGEMENT ET STATISTIQUES</b>	<b>178</b>
6.6.1 RECUEIL ET TRAITEMENT DES DONNEES DE L’ETUDE	178
6.6.2 STATISTIQUES	181

## Liste des acronymes

AVAQ : Années de vie ajustée sur la qualité

AVC : Accident vasculaire cérébral

AIT : Accident ischémique transitoire

BDM-IT : Base de Médicaments et Informations Tarifaires

BSN : Bénéfice de santé net

BMN : Bénéfice monétaire net

BMND : Bénéfice monétaire net différentiel

CAC<sub>CR</sub> : Courbe d'acceptabilité des ratios coût-résultat

CES : Collège des Économistes de la Santé

CCAM : Classification Commune des Actes Médicaux

CNAMTS : Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

CRF: Case Report Form (cahier d'observation)

DIM : Direction de l'Information Médicale

EFSA : Effort financier socialement acceptable

EMOCAR : Évaluation économique de la surveillance par oxymétrie cérébrale en peropératoire lors d'endartériectomies carotidiennes

EQ-5D-3L: EurQol 5 Dimensions of health

GHM : Groupes Homogènes de Malades

GHS : Groupes Homogènes de Séjour

HAS : Haute Autorité de Santé

IRM : Imagerie par résonance magnétique

NABM : Nomenclature des Actes de Biologie Médicale

NGAP : Nomenclature Générale des Actes Professionnels

NIRS : Near Infra Red Spectroscopy (oxymétrie proche de l'infrarouge)

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

QALY : Quality Adjusted Life Year (nombre d'années de vie gagnées pondérées par la qualité de vie)

REES France : Réseau d'Évaluation en Économie de la Santé

SFES : Société Française d'Économie de la Santé

SF-36: Short Form (36) Health Survey

TEC: Techniciens d'Étude Clinique

WTP: Willingness to pay

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Table de calcul de l'indice de score d'utilité des patients selon Julie Chevalier .....	30
Tableau 2 : Répartition de la population FAS selon le groupe de randomisation .....	58
Tableau 3 : Caractéristique sociodémographique de la population FAS .....	58
Tableau 4 : Critère de choix pour la sélection des variables lors de la construction du modèle retenu par dimension .....	59
Tableau 5 : Évolution de la significativité des variables entre les modèles et les dimensions .....	60
Tableau 6 : Distribution entre les catégories observées et les catégories prédites selon les dimensions de l'EQ-5D .....	60
Tableau 7 : Comparaison de la distribution du score global prédit entre les différents mappings .....	61
Tableau 8 : Comparaison des moyennes, des erreurs quadratiques moyennes et des erreurs absolues moyennes en fonction des mappings et de l'éventail des valeurs du score global .....	62
Tableau 9 : Score de qualité de vie du SF-36 par dimensions, visites et groupe de traitement de la population FAS .....	63
Tableau 10 : Différences des scores psychométriques entre les visites pour chaque groupe et par dimensions de la population FAS .....	65
Tableau 11 : Score d'utilité de l'EQ-5D par visite et par bras de randomisation de la population FAS ...	68
Tableau 12 : Différence des scores d'utilité de l'EQ-5D entre les visites pour chaque groupe de randomisation de la population FAS.....	68
Tableau 13 : Consommations de soins de ville des patients et des aidants familiaux sur les 5 mois de suivis de la population FAS .....	69
Tableau 14 : Consommations de soins de ville et hospitalières des patients et des aidants familiaux de la population FAS .....	69
Tableau 15 : Consommations hospitalières des patients de la population FAS .....	70
Tableau 16 : Consommations de soins de villes des patients et des aidants familiaux par visite et bras de randomisation de la population FAS.....	70
Tableau 17 : Comparaison des consommations de soins de ville et hospitalières entre les groupes de traitement de la population FAS .....	73
Tableau 18 : Différence des consommations de soins des patients et des aidants entre les visites par groupe de la population FAS .....	73
Tableau 19 : Comparaison des résultats des scores d'utilité, de survie et de qualité de vie dans les deux groupes de la population FAS évaluable .....	76
Tableau 20 : Résultats de l'analyse coût-efficacité de la population FAS évaluable.....	76
Tableau 21 : Calcul algébrique du bénéfice monétaire net de la population FAS évaluable .....	81
Tableau 22 : Résultats des régressions sur le bénéfice monétaire net de la population FAS évaluable ...	82
Tableau 23 : Score de qualité de vie du SF-36 par dimensions, visites et groupe de traitement de la population NIRS .....	92

Tableau 24 : Différences des scores d'utilité entre les visites pour chaque groupe et par dimensions de la population NIRS .....	94
Tableau 25 : Score d'utilité de l'EQ-5D par visite et par bras de randomisation de la population NIRS .	95
Tableau 26 : Différence des scores d'utilité de l'EQ-5D entre les visites pour chaque groupe de randomisation de la population NIRS .....	95
Tableau 27 : Consommations de soins de villes des patients et des aidants familiaux par visite et bras de randomisation de la population NIRS .....	96
Tableau 28 : Comparaison des consommations de soins de ville et hospitalières entre les groupes de traitement de la population NIRS .....	99
Tableau 29 : Comparaison des résultats d'utilité, de survie et de qualité de vie entre les deux groupes de la population NIRS évaluable .....	99
Tableau 30 : Résultats de l'analyse coût-efficacité de la population NIRS évaluable .....	100
Tableau 31 : Calcul algébrique du bénéfice monétaire net de la population NIRS évaluable.....	101
Tableau 32 : Résultats des régressions sur le bénéfice monétaire net de la population NIRS évaluable	102

## Liste des figures

Figure 1 : FlowChart de la population d'analyse clinique .....	25
Figure 2 : FlowChart de la population d'analyse économique.....	27
Figure 3 : Distribution des différences (prédit moins observé) entre le score global d'utilité observé et le score global d'utilité prédit par les différentes approches de mapping avec a) modèle multinomial utilisant toutes les questions du SF-36, b) modèle multinomial utilisant les 8 dimensions du SF-36, c) modèle linéaire utilisant toutes les questions du SF-36 et d) modèle linéaire utilisant les 8 dimensions du SF-36.....	61
Figure 4 : Pourcentage des dimensions posant problème aux patients par visite de la population FAS ..	67
Figure 5 : Plan coût-efficacité de l'analyse en population FAS évaluable .....	78
Figure 6 : Région d'acceptabilité dans le plan coût-efficacité pour différentes valeurs de $\lambda$ .....	79
Figure 7 : Courbes d'acceptabilité des deux interventions à partir du RDCR .....	80
Figure 8 : Bénéfice monétaire net différentiel entre les deux stratégies sur la population FAS évaluable .....	85
Figure 9 : Bénéfice monétaire net des deux stratégies sur la population FAS évaluable .....	87
Figure 10 : Courbes d'acceptabilité des ratios coût efficacité des deux stratégies sur la population FAS évaluable .....	88
Figure 11 : Frontière des meilleurs traitements pour la population FAS évaluable .....	89
Figure 12 : Courbes d'acceptabilité des deux interventions dans l'analyse principale.....	91
Figure 13 : Courbes d'acceptabilité des deux interventions dans l'analyse de sensibilité.....	91
Figure 14 : Plan coût-efficacité de l'analyse en population NIRS évaluable .....	101
Figure 15 : Bénéfice monétaire net différentiel entre les deux stratégies pour la population NIRS évaluable .....	105
Figure 16 : Bénéfice monétaire net pour chacune des stratégies pour la population NIRS évaluable ...	106
Figure 17 : Courbes d'acceptabilité pour les deux stratégies pour la population NIRS évaluable .....	107
Figure 18 : Frontière des meilleurs traitements financièrement acceptable pour la population NIRS évaluable .....	108

## Synthèse

Le protocole de l'analyse économique écrit en 2010 (Annexe I – Protocole) a été intégralement mis en œuvre dans le rapport de fin d'étude remis en avril 2017 :

- La population de l'essai a fait l'objet d'une analyse aussi proche que possible d'une analyse en intention de traiter dans le cadre d'une analyse de *l'ensemble intégral* (full set assesment analysis FAS) suivi par la suite, d'une analyse de *l'ensemble intégral évaluable*. Les données manquantes ont été remplacées par imputations multiples.
- La consommation de soins de ville des aidants familiaux et l'étude du temps passé par ceux-ci au chevet de leurs proches dont la HAS recommandait le recueil en 2011 a fait l'objet d'un relevé et d'une valorisation systématique, à notre connaissance pour la première fois en France. 5058 questionnaires patients ont été saisis et analysés par REES France
- La consommation des soins hospitaliers et les montants facturés par les établissements ont fait l'objet d'un recueil rétrospectif anonymisé auprès des DIM des établissements participants à l'étude sur la base d'un questionnaire élaboré par REES France, ce qui permet de disposer d'une estimation robuste des coûts de prise en charge.
- L'analyse de la qualité de vie des patients a été étudiée à la fois en mettant en oeuvre un instrument psychométrique le SF-36 et en ayant recours à une approche utilité-préférence avec l'utilisation de l'EQ-5D-3L. Un transcodage (mapping) de l'échelle psychométrique vers l'échelle utilité-préférence a été appliqué.
- Toute la littérature internationale consacrée au traitement de l'incertitude dans les années 1995-2005 a fait l'objet d'une revue systématique. Les outils développés par les différents auteurs au cours de cette période ont servi à analyser les résultats de l'étude EMOCAR : tracé des ellipses de confiance pour caractériser l'incertitude autour du RDCR, dérivation des courbes d'acceptabilité des ratios coût-résultat pour différents niveaux de l'effort financier socialement acceptable, dérivation de la frontière des meilleurs traitements financièrement acceptables, calcul du bénéfice net à partir de régressions multivariées et de leurs intervalles de confiance.
- Une analyse « post-hoc » a également été réalisée à la demande de l'investigateur principal sur le sous-groupe de patients dont la baisse du NIRS par rapport à son niveau initial était supérieure à 15%.

### Concepts et boîte à outils.

Rappelons avant de présenter nos résultats, un certain nombre de définitions élémentaires qui sont au cœur de notre démarche en tant qu'économistes :

- **Simulation numérique et Bootstrap.** Il est important dans un travail d'évaluation médico-économique de prendre en compte la variance de la moyenne théorique de la population dont l'échantillon de l'étude a été tiré afin de calculer l'intervalle de confiance du ratio coût efficacité. C'est pour cela que la méthode bootstrap a été mise en oeuvre. Le concept de base du bootstrap est de considérer l'échantillon de l'étude EMOCAR comme une population et de créer des échantillons aléatoires successifs de la taille de l'échantillon d'origine, quelle qu'en soit la définition (FAS, FAS évaluable). Ces échantillons sont constitués des observations de l'échantillon initial obtenues par tirage aléatoire avec remise. Pour que les résultats de la simulation puissent être compris par l'ordinateur, il faut les traduire en algorithmes numériques, les seules formulations qu'un ordinateur soit capable de traiter. Lorsqu'un traitement s'avère plus rentable qu'un autre, la valeur 1 lui est affectée, dans le cas contraire c'est la valeur 0 qui lui est attribuée. Les statistiques sont accumulées durant la période des itérations dans une base numérique dont les

seules valeurs sont 1 ou 0. Les grandeurs d'intérêt sont évaluées à la fin de l'exécution du programme en faisant la moyenne des valeurs prises au cours de chaque itération.

Pour estimer les différents indicateurs de résultats à partir des données individuelles dont nous disposons dans le cadre de l'essai Emocar, 1000 échantillons ont été construits par itération en effectuant une simulation de Monte-Carlo d'ordre 1 sous VBA par tirage au sort avec remise dans chacune des populations analysées. Nous avons ainsi obtenu 1000 valeurs de coût et mille valeurs d'efficacité dont les moyennes respectives ont été calculées sur l'ensemble des tirages. C'est à partir de ces moyennes de valeurs qu'ont été dérivées les indicateurs synthétiques de résultat de l'analyse économique : ratio différentiel coût résultat, courbe d'acceptabilité des ratios différentiels coût résultats, bénéfice monétaire net, bénéfice monétaire net différentiel, courbes d'acceptabilité des bénéfices monétaires nets, frontière des meilleurs traitements financièrement acceptables.

- ❖ **La courbe d'acceptabilité des ratios coût-résultat** ( $CAC_{CR}$ ) retrace la probabilité qu'un nouveau traitement puisse être déclaré plus efficient que son comparateur, sans courir le risque de se tromper, pour les différents niveaux d'efforts financiers jugés socialement acceptables. Le guide de l'utilisateur publié en 2016 par la HAS en vue de la rédaction d'un rapport technique d'évaluation économique recommande de présenter les résultats estimés en termes de courbes d'acceptabilité lorsqu'il n'existe qu'un seul comparateur, en termes de santé gagnée et de frontière d'acceptabilité lorsqu'il en existe plusieurs. La Courbe d'acceptabilité des ratios coût résultat ( $CAC_{CR}$ ) permet de cerner l'incertitude qui caractérise l'état actuel des connaissances et d'identifier les paramètres pour lesquels il conviendrait de réduire les incertitudes par des études appropriées, mais cette mesure ne fournit pas un indicateur de gestion clair au regard duquel la décision devra être prise. Au niveau décisionnel, c'est la valeur des gains nets de santé qui est le véritable critère de résultat au regard duquel les choix pourront et devront être effectués. L'analyse des bénéfices nets de santé, monétarisés et non monétarisés, permet de surmonter les difficultés inhérentes au calcul de l'intervalle de confiance d'un ratio lorsque les différentiels de coût et d'efficacité sont dispersés dans les quatre quadrants du plan coût efficacité.
- ❖ **Le Bénéfice de santé net** (BSN) mesuré en valeur absolue permet d'estimer l'état de santé de la population à un moment donné du temps. Le bénéfice de santé net [BSN] est égal aux gains en santé que rapporte l'innovation à la population ( $E$ ) moins les pertes de santé qu'elle induit en mobilisant des ressources au détriment d'autres priorités sanitaires :  $BSN = E - C/\lambda$ . Une formulation qui permet de vérifier si l'état de santé de la population associé à l'innovation est supérieur au risque qu'elle puisse contribuer à le dégrader en accaparant des ressources au détriment de la satisfaction d'autres objectifs de santé. Le Bénéfice de santé net différentiel [BSND]  $BSND = \Delta E - \Delta C/\lambda$  mesure l'évolution de l'état de santé de cette population par rapport à une situation de référence à la suite de la mise en œuvre d'un traitement. Le bénéfice auquel il est fait référence ne mesure pas simplement l'état de santé à un moment donné ou l'effet du traitement sur l'évolution du cours de la maladie d'un patient particulier. Dans les deux cas, sont pris en compte à la fois les bienfaits du traitement pour celui qui en bénéficie et l'effet d'éviction qu'il provoque pour le reste de la communauté de soins à laquelle il appartient. C'est cet effet d'éviction que l'emploi du mot « net » entend signifier.
- ❖ **Le bénéfice monétaire net, calculé en valeur absolue** (BMN) correspond à la valorisation de l'efficacité à l'aide des différents niveaux d'efforts financiers supplémentaires que les gestionnaires hospitaliers pourraient juger raisonnable d'engager. Son montant est égal à l'efficacité du traitement innovant ( $E$ ), monétarisée sur la base du consentement marginale à payer

( $\lambda$ ) déduction faite des dépenses qu'entraîne son financement ( $C$ ) :  $BMN = \lambda * E - C$ . Ne perdons pas de vue que derrière les lettres E et C, se cachent les 1000 valeurs de coût et d'efficacité qui ont fait l'objet d'une simulation pour chaque montant possible de l'effort financièrement acceptable. La valorisation monétaire du bénéfice de santé net, mesuré en valeur absolue (BMN) permet d'appréhender derrière le voile monétaire, si l'innovation crée plus de santé qu'elle n'en détruit en accaparant des ressources au détriment des moyens mis à la disposition des autres services de l'hôpital ; ce qui constituerait une véritable perte de chance pour les malades qui y sont accueillis.

Pour briser le silence de  $\lambda$  nous en avons fait une valeur endogène en adoptant une méthode de calcul qui se rapproche de celle utilisée pour calculer le taux interne de rendement. Celle-ci consiste à déterminer le seuil de rentabilité de la stratégie « INVOST™ utilisé » et de la stratégie « INVOST™ aveugle » en recherchant la valeur de la disposition à payer pour laquelle l'hôpital ne ferait ni bénéfice ni perte compte tenu des différents montants qu'il pourrait consacrer à l'acquisition de ce matériel. Le raisonnement en termes de bénéfice monétaire net ouvre la porte à la recherche d'un point mort sur le plan sanitaire. La valeur de celui-ci, obtenue dans le cadre d'une analyse de sensibilité probabiliste par bootstrap, permet d'identifier pour chacune des stratégies étudiées, la probabilité d'avoir autant de cas gagnants que de cas perdants déterminant ainsi la probabilité de faire une opération blanche en termes d'état de santé pour l'ensemble de la population hospitalisée. La valeur de l'effort financier socialement acceptable en permettant d'identifier de façon *endogène*, le seuil de rentabilité à partir duquel des stratégies thérapeutiques dégagent un bénéfice net positif offre ainsi un outil simple pour procéder à la confrontation des efforts déployés en faveur de l'innovation dans différents domaines thérapeutiques

- ❖ **Le bénéfice monétaire net différentiel (BMND).** Quand deux interventions mutuellement exclusives sont comparées, la règle de décision s'en trouve simplifiée puisque le raisonnement peut être conduit en termes différentiels. Le bénéfice monétaire net différentiel (BMND) est égal au *surcroît* d'efficacité ( $\Delta E$ ), de l'innovation par rapport au traitement conventionnel optimisé, valorisé en fonction de l'effort financier acceptable ( $\lambda$ ) déduction faite des dépenses *additionnelles* qu'il faut engager pour l'obtenir ( $\Delta C$ ).  $BMND = \lambda * \Delta E - \Delta C$ , Une intervention i sera préférée à une intervention j, pour une valeur donnée de l'effort financier acceptable  $\lambda$ , si et seulement si le bénéfice monétaire net différentiel de i par rapport à j est strictement positif.  $BMND_{\lambda}^{ij} > 0$ . La probabilité que le traitement soit bénéfique est égale à la proportion des  $BMND_{\lambda}^{ij}$  qui se révèle positive dans l'ensemble des simulations, pour une valeur donnée de l'effort financièrement acceptable.  $\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N I(BMND_{\lambda}^{ij}) > 0; I = 1 \text{ ou } 0$ ). Autrement dit, une décision sera bonne pour la communauté des malades hospitalisés, si le *bilan différentiel net* des avantages et des inconvénients supplémentaires qui en découlent, en termes de santé gagnée monétarisée, est strictement supérieur à zéro par rapport à celle qui aurait été observée si la décision de substituer le traitement innovant au traitement standard n'avait pas été prise.
- ❖ **Frontière des meilleurs traitements financièrement acceptables.** La fréquence des cas gagnants de chacun des traitements pour les différentes valeurs de lambda permet de définir la probabilité que le meilleur traitement (à savoir celui dont le bénéfice net est supérieur à celui de tous les autres, que les économistes désignent habituellement sous le nom de traitement optimal) soit mis en œuvre en fonction des différents niveaux de dépenses que le directeur financier de l'établissement estimerait possible d'engager. Le lieu géométrique des traitements optimaux définit la frontière des meilleurs traitements financièrement acceptables. Cette frontière ne regroupe que les options thérapeutiques qui maximisent le bénéfice monétaire net.

En pratique, le bénéfice monétaire net de chaque traitement pour une valeur donnée de  $\lambda$  est calculé au décours de chacune des 1000 simulations effectuées. Les bénéfices monétaires obtenus au cours de chacune des itérations sont sommés sur l'ensemble des itérations puis divisés par le nombre total celles-ci pour obtenir l'impact moyen de chacun des traitements sur le niveau de santé de la communauté des patients hospitalisés. La probabilité d'obtenir ces rendements maximaux est obtenue en construisant la base numérique correspondante. La valeur 1 est affectée au traitement dont le bénéfice monétaire net est supérieur à celui de tous les autres et la valeur 0 est attribué à chacun des comparateurs dominés, Le nombre total des réponses égales à l'unité est dénombré puis il est rapporté au nombre total des simulations pour estimer quelles sont les probabilités respectives de chacun des traitements de maximiser la santé gagnée au décours au décours des 1000 simulations pour une valeur donnée de l'effort financier acceptable. L'opération est reproduite à l'identique pour toutes les valeurs possibles de lambda choisies entre 0€ et 100 000€.

Résultats de l'analyse descriptive sur la population de l'ensemble intégrale (FAS) :

- 843 patients ont été inclus dont 425 dans le groupe contrôle et 418 dans le groupe expérimental ;
- Aucune différence significative des scores psychométriques (SF-36) et des scores d'utilité (EQ-5D) n'a été relevée entre les deux groupes ;
- Quelques différences significatives apparaissent entre les visites sur certaines dimensions du SF-36 : les scores J+30 sont ainsi significativement inférieurs aux scores d'inclusion. ;
- Le coût moyen d'un patient, tout groupe confondu, s'élève à 10 720€ en prenant en compte les soins de ville, les hospitalisations et les temps passés par les aidants familiaux au chevet de leurs proches. Le fardeau de la maladie pour les aidants représente 9% du total des coûts ;

Résultats de l'analyse économique sur la population de l'ensemble intégral évaluable :

• « L'ensemble intégral évaluable » de l'analyse économique a été construit en fonction des données qui étaient documentées sur plan économique. Il est donc différent de l'ensemble intégral évaluable qui a été construit à partir des données cliniques. Il porte sur 686 patients dont 346 dans le groupe contrôle et 340 dans le groupe expérimental.

• Les coûts associés à la stratégie de surveillance par oxymétrie cérébrale observés dans le groupe **INVOST™ utilisé** de l'ensemble intégral évaluable se sont élevés sur 5 mois à **10 320€**. Les résultats obtenus, dans le même groupe et aux termes de la même période, à partir des efforts financiers déployés ont été estimés à **0.289** Années de Vie Ajustées sur la Qualité (AVAQs) soit 3.48 mois en parfaite santé. Le coût moyen par patient du groupe **INVOST™ aveugle** s'élevait à **10 465€** pour **0.301** AVAQs gagné (soit 3.60 mois). La stratégie **INVOST™** utilisée est moins chère et moins efficace que la stratégie **INVOST™** aveugle. Le ratio différentiel coût-résultat est de **11 717 € / AVAQ gagné**. Cette valeur est le seuil au-delà duquel l'**INVOST™ utilisé** cesse d'être dominant. En admettant que les valeurs seuils du NICE puissent être transposées à la France, en supposant que la borne basse de la fourchette 20 000-30 000 soit retenue pour procéder à la valorisation du bénéfice monétaire net différentiel, soit 24 000€, alors le bénéfice monétaire net différentiel d'**INVOST™ utilisé** vs. **INVOST™** aveugle serait négatif. Son montant serait égal à -153€ ce qui signifie que la stratégie de surveillance par oxymétrie cérébrale a un bénéfice monétaire net inférieur à celui de la stratégie de surveillance habituelle. L'emprunt à un référentiel étranger n'a pas grand sens et ce d'autant moins qu'il retient une et une seule valeur fixe pour procéder aux valorisations alors qu'il conviendrait de laisser au décideur le choix des sommes qu'il souhaite investir dans un projet particulier. C'est donc l'ensemble des montants qu'il pourrait être disposé à payer qui doit être exploré. Nous avons fait varier cette disposition marginale à payer entre 0 et 150 000€.

- En deçà de 11 000€, la stratégie « INVOST™ utilisé » dégage un bénéfice net de santé qui est négatif en valeur absolue, mais les pertes qu'elle engendre sont moindres que celles qui sont associées à la stratégie de surveillance anesthésique classique sur le même intervalle. La bonne santé qu'elle contribue à créer au niveau de patients hospitalisés est inférieure à celle qu'elle détruit en accaparant des ressources au détriment d'autres priorités hospitalières. Son emploi correspond, malgré tout, à une stratégie du moindre mal puisque la stratégie « INVOST™ utilisé » minimise les pertes de chance dont la communauté des patients hospitalisés sera amenée à subir d'une façon ou d'une autre les contrecoups. Au-delà de 11 000 € la stratégie de surveillance anesthésique optimisée habituelle se révèle correspondre à un emploi des ressources hospitalières plus judicieux que ne le serait la mise en oeuvre de la stratégie de surveillance par oxymétrie cérébrale. Le seuil de 11 000€ signe le renversement de dominance.
- Les BMNs des deux stratégies de prise en charge anesthésiques sont négatifs pour toutes les valeurs de  $\lambda < 34774\text{€}$  pour l'anesthésie classique et  $< 35\ 890\text{€}$  pour l'anesthésie Invos utilisée c'est-à-dire que l'une et l'autre de ces stratégies sont susceptibles de pénaliser l'état de santé de la communauté des patients hospitalisés en mobilisant des ressources au détriment d'autres priorités hospitalières. Au-delà de *ce seuil de rentabilité*, les deux stratégies contribuent l'une comme l'autre à améliorer l'état de santé général des patients pris en charge à l'hôpital, mais le seuil de rentabilité est plus rapidement atteint pour INVOST™ aveugle que pour la surveillance par oxymétrie cérébrale (34 774€ vs 35 890€). La valeur du service rendu de la surveillance anesthésique classique est légèrement supérieure à celle d'INVOST™ utilisé.

Le présent rapport est conforme aux recommandations de la HAS en termes de rédaction des rapports techniques (Haute Autorité de Santé, 2016, 2011) aux recommandations CONSORT (2010) et CHEERS (2013)

# 1 Introduction

En 2010, en France, près de 130 000 personnes ont été hospitalisées pour cause d'accidents neuro-vasculaires. 80% d'entre elles ayant présenté un accident vasculaire cérébral constitué (AVC) tandis que 20% étaient victimes d'un accident ischémique transitoire (AIT). Les accidents neuro-vasculaires représentent un enjeu important de santé publique tant en termes de décès qu'en termes de handicap. Avec 32 500 décès, les accidents neuro-vasculaires sont la sixième cause de décès en France après les tumeurs et les maladies de l'appareil respiratoire. Ils constituent le 1<sup>er</sup> motif de handicap acquis de l'adulte du fait des séquelles des fonctions motrices, sensibles, sensorielles, cognitives ou mentales qui les accompagnent.

Actuellement pour éviter les accidents neuro-vasculaires, les traitements utilisant des statines et des antiagrégants sont recommandés pour prévenir la formation des plaques d'athérome. La surveillance du cholestérol, de l'hypertension artérielle en continu est également conseillée. Néanmoins, lorsque la carotide s'est déjà sténosée de façon importante, l'intervention chirurgicale sous forme d'endartériectomie carotidienne s'impose. Le bénéfice de cette chirurgie a été scientifiquement démontré à plusieurs reprises notamment par l'étude nord-américaine NASCET et l'étude européenne, ECST.

L'endartériectomie carotidienne est une chirurgie préventive des accidents neuro-vasculaires qui peut réduire de moitié le risque d'AVC. Cette intervention consiste à exciser la plaque d'athérome présente dans l'artère carotide la plus interne. Cette artère située au niveau du cou apporte au cerveau l'oxygène nécessaire à son bon fonctionnement. Au cours de l'intervention, un clampage de la carotide est effectué afin d'interrompre de façon provisoire la circulation du sang. Or, une telle interruption peut entraîner des séquelles cérébrales, c'est pourquoi une dérivation correspondant à la pose d'un shunt peut être mise en place afin de maintenir la vascularisation cérébrale pendant le geste chirurgical. Lors de l'endartériectomie carotidienne, la fréquence de survenue des troubles neurologiques peropératoires séquellaires a été estimée à environ 1% voire 1,5%. Ces troubles sont de trois types : (i) emboliques, (ii) ischémiques lors du clampage vasculaire ou (iii) liés au syndrome de reperfusion postopératoire (syndrome exceptionnel). Tout au long de l'intervention, une surveillance constante des paramètres cliniques telle que la saturation pulsée en oxygène (SpO<sub>2</sub>), la pression inspiratoire, la pression artérielle, la fraction expirée en dioxyde de carbone est mise en œuvre.

Un des enjeux majeurs est de pouvoir détecter au plus tôt les incidents neurologiques afin de réduire les complications peropératoires qui sont provoquées par une mauvaise tolérance lors du clampage carotidien. Pour répondre à cet enjeu, il existe différentes techniques de surveillance telle que l'électroencéphalogramme (EEG), la mesure de la pression artérielle résiduelle, le doppler transcrânien mais également des méthodes innovantes comme la surveillance par oxymétrie cérébrale (INVOS™).

L'oxymétrie cérébrale est un moyen de surveillance neurologique non invasif et continu de la saturation cérébrale du sang en oxygène. Initialement développée pour la chirurgie cardiaque dans le but d'alerter une baisse du débit sanguin cérébral, cette méthode est fondée sur le principe de la spectrophotométrie, c'est-à-dire une méthode analytique quantitative qui consiste à mesurer l'absorbance ou la densité d'une substance chimique. La surveillance par oxymétrie cérébrale doit permettre de diminuer la souffrance cérébrale accompagnant le clampage carotidien en favorisant la circulation sanguine cérébrale et générale. Ainsi, ce contrôle continu tout au long de l'intervention pourrait permettre de diminuer le nombre de complications cardiovasculaires et neurologiques postopératoires.

Cette technique est déjà largement validée en chirurgie cardiaque, pour la surveillance et la prise de décision d'optimisation du débit sanguin cérébrale lors de circulation extra-corporelle (CEC), avec un réel gain tant clinique (diminution des troubles neurologiques post CEC), qu'économique (diminution de la durée de séjours).

C'est donc pour répondre à un grand nombre d'interrogations sur l'efficacité de cette nouvelle méthode qu'une évaluation économique de la surveillance par oxymétrie cérébrale en peropératoire lors d'endartériectomies carotidiennes a été mise en place. Cette étude devait permettre d'évaluer le rapport coût-utilité de cette nouvelle technique dans le cadre d'un essai clinique contrôlé randomisé (ECR) à l'échelle nationale. La prise en compte des données économiques se proposait, également de montrer que la diminution de la durée d'hospitalisation associée à l'utilisation de ce matériel pouvait induire une réduction du coût des prises en charge. Sur le plan humain, une amélioration de la qualité de vie des patients en postopératoire était escomptée.

Sur le principe, les méthodes d'évaluation économiques s'inspirent de l'évaluation des politiques publiques et appliquent le calcul économique aux choix collectifs. Dans ce type d'évaluation, les notions d'efficacité médicale et de coût sont primordiales puisqu'il s'agit d'estimer l'efficacité d'une stratégie par rapport à une autre en termes de ratio différentiel coût résultat. Dans le cas de cette étude, la question posée était de savoir si l'utilisation du matériel INVOS™ contribuait ou non à l'amélioration de l'état de santé de la population cible pour un coût raisonnable par rapport à la prise en charge anesthésique traditionnelle optimisée utilisée précédemment. Le cœur de l'étude était de quantifier si la potentielle augmentation de coût créée par l'utilisation de cette méthode était acceptable, vis-à-vis de la communauté, compte tenu de son apport en qualité de vie pour les patients.

## 2 Choix structurants

### 2.1 Protocole de l'étude

L'étude STIC EMOCAR, dont le CHU de NANTES est le promoteur, est placée sous la direction du docteur Yann LE TEURNIER, praticien hospitalier du Service d'anesthésie en chirurgie thoracique, cardiaque et vasculaire au CHU de NANTES, en qualité d'investigateur principal. Elle est mise en oeuvre par la direction de la recherche clinique et de l'innovation du CHU de NANTES, la Direction de la Biostatistique, le laboratoire Recherche Clinique et Mesures Subjectives en Santé de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques – Université de Nantes. L'évaluation économique a été réalisée par le bureau d'études REES France sous la direction du Professeur Robert LAUNOIS. Cette étude fait suite à un appel d'offre du programme de Soutien aux Techniques Innovantes et Coûteuses (STIC 2010) qui est un programme ministériel de financement de la recherche médico-économique en France. Elle a été financée par la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS).

L'étude a commencé en 2010. La base de données a été gelée en 2016.

C'est une étude clinique présentant les caractéristiques suivantes :

- ❖ *Étude prospective* : la population étudiée a différents critères d'inclusion et d'exclusion.
- ❖ *Étude multicentrique (nationale)* : l'étude a lieu sur 19 centres hospitaliers français limitant des biais de sélection géographiques.
- ❖ *Étude contrôlée (2 groupes)* : le groupe contrôle correspond aux sujets n'ayant pas reçu le dispositif INVOS™ lors de la chirurgie carotidienne.
- ❖ *Étude randomisée (stratifiée par centre)* : la répartition entre les deux groupes est réalisée de manière aléatoire, par tirage au sort, permettant de réduire les biais de sélection.
- ❖ *Étude en double insu* : le patient ignore si le dispositif INVOS™ est utilisé ou non et les médecins participants ignorent également le groupe d'appartenance des patients.

Les critères d'inclusion et de non-inclusion ont été choisis afin d'obtenir des populations les plus homogènes possible. Un patient ne pouvait être inclus qu'après avoir pris connaissance du protocole, et après avoir signé et daté un consentement éclairé. Il devait être informé de l'existence d'une étude économique, de même que son aidant et prendre l'engagement de documenter le cahier économique à des dates régulières. Les premières informations ont été recueillies avant l'opération chirurgicale, au cours de la consultation d'anesthésie.

#### Inclusion :

- Âge  $\geq$  18 ans,
- Tout patient ayant une indication d'endartériectomie carotidienne sous anesthésie générale ou anesthésie locorégionale programmée ou en semi-urgence,
- MMSE  $\geq$  24 lors de la consultation d'anesthésie,
- Consentement éclairé et écrit du patient,
- Assuré social.

#### Non-inclusion :

- Insuffisance rénale sévère dialysée,
- Insuffisance hépatique ictérique, ou TP  $<$  50%, ou cirrhose Child B et plus
- Insuffisance cardiaque clinique (NYHA III-IV), fraction d'éjection du ventricule gauche  $<$ 40%, cardiopathie ischémique instable,
- Allergie au collant des électrodes, aux gélatines, aux hydroxydes éthyle amidons,
- Autre geste chirurgical combiné prévu (durant la même hospitalisation)
- Patient sous tutelle ou curatelle,
- Patient non francophone,
- Patient ayant déjà été inclus dans cette étude (chirurgie controlatérale).
- Femme enceinte (dosage bêta-HCG si en âge de procréation)
- Patients présentant une contre-indication à la réalisation d'une IRM

La randomisation a eu lieu la veille de l'intervention en 2 groupes : « INVOST™ utilisé » ou « INVOST™ aveugle ». La randomisation a été stratifiée par centre.

Il s'agit d'une étude en double insu puisque tous les patients se voyaient poser des électrodes sur le front, mais ne savaient pas si le système INVOST™ était utilisé ou non. Pour le groupe INVOST™ aveugle, le moniteur était masqué par une housse. Les alarmes du moniteur étaient coupées dans ce groupe. À l'opposé, dans le groupe expérimental, l'anesthésiste devait veiller, à ce que le taux de rSO<sub>2</sub> reste durant l'intervention à un niveau inférieur d'au moins 15% par rapport à celui qui était le sien avant le début de celle-ci. Le médecin anesthésiste ainsi que le chirurgien ayant pris en charge le patient en peropératoire, n'ont pas été associés à la procédure d'évaluation.

Le double insu de l'étude vient du fait que les médecins qui participent à l'évaluation du critère principal et des critères secondaires (radiologues, neurologues et neuropsychologues) n'ont pas eu connaissance si le matériel qui était installé au chevet du malade était utilisé ou non pendant l'intervention.

Avant l'intervention, une IRM de diffusion a été réalisée pour déterminer le nombre de lésions ischémiques présentes. Deux tests de qualité de vie (SF-36 et EQ-5D-3L) et un examen neurologique ont également été effectués.

Le jour de l'intervention, la forme de l'anesthésie a été faite en fonction des décisions prises au cours de la consultation anesthésiste. Le jour de l'intervention, le médecin anesthésiste devait installer le moniteur INVOST™ et placer les électrodes frontales sur le patient dès l'arrivée de celui-ci en salle. La rSO<sub>2</sub> était mesurée avant le début de l'intervention afin de disposer d'une valeur de référence. Une

seconde IRM de diffusion a été réalisée dans les 72 heures ayant suivi l'intervention ainsi qu'un examen neurologique.

Le suivi du patient a été assuré pendant les 4 mois suivant l'intervention. Durant ces 4 mois, le patient et l'aidant devaient remplir le cahier économique pour lequel ils renseignaient toutes les consommations médicales relevées en J+30, J+60, J+90 et J+120. Les tests de qualité de vie ont été remplis uniquement au cours de la visite d'inclusion et pendant les visites J+30 et J+120.

Voici un récapitulatif des grandes étapes de l'expérience :

1. Vérification des critères d'inclusion et consentement du patient.
2. J-15/J-2 : IRM de diffusion + examen neurologique + tests SF-36, EQ-5D et neurocognitifs.
3. Randomisation en deux bras (INVOS™ aveugle et INVOS™ utilisé)
4. Opération (INVOS™ aveugle et INVOS™ utilisé).
5. J+0/J+1 : examen neurosensitivo-moteur, S100β.
6. J+1/J3 : IRM de diffusion + examen neurologique + relevé des consommations de ressources.
7. J+15/J+30 : Test SF-36, EQ-5D et neurocognitifs + relevé des consommations de ressources.
8. J+120 : Test, EQ-5D et recueil du journal du patient + relevé des consommations de ressources.

## 2.2 Populations d'analyse

La population de cet essai est constituée de patients présentant une sténose carotidienne symptomatique ou critique. Le critère de jugement principal était le nombre de lésions cérébrales nouvelles observées après l'intervention par IRM. Pour démontrer l'avantage de l'usage d'INVOS™ par rapport à un suivi classique, une diminution de 50% du nombre des nouvelles lésions était exigée. Avec un nombre moyen de nouvelles lésions de 0,49 par patient et avec un risque de première espèce fixé à 5%, une puissance fixée à 80% et une marge d'erreur entre 0.5 et 1%, le nombre de sujets nécessaires qu'il convenait de recruter a été estimé à 978 patients soit 489 par groupes de randomisation.

La répartition des patients de l'étude est présentée dans le Flow Chart (Figure 1). Ex post, il se trouve que seulement 904 patients ont pris part à l'étude. Parmi eux, 442 ont randomisés dans le groupe « INVOS™ Aveugle » et 437 dans le groupe « INVOS™ Utilisé ». Soit au total 879 patients randomisés, cela signifie que 25 patients ont été exclus de la randomisation. Ces derniers n'ont pas été inclus dans l'étude.

Une distinction des populations a été réalisée en prenant en compte les recommandations actuelles (European Medicines Agency, 1998; Husereau et al., 2013; Moher et al., 2010). Parmi toutes les populations que l'on pourrait définir, trois sont couramment utilisés : c'est ainsi que sont différenciées

- L'analyse en « intention de traiter » (intention-to treat ITT)
- L'analyse de l'ensemble intégral (full analysis set FAS)

- L'analyse de l'ensemble intégral évaluable communément appelée analyse « per protocole » (per protocol PP)

L'analyse en intention de traiter (ITT) consiste à analyser tous les patients dans le groupe où ils ont été randomisés.

L'analyse de l'ensemble intégral (FAS) comprend tous les sujets randomisés (traités ou non) et qui ont rempli les conditions d'éligibilité. Généralement, l'exclusion du FAS de patients randomisés doit être justifiée avant de rompre l'aveugle de l'expérience.

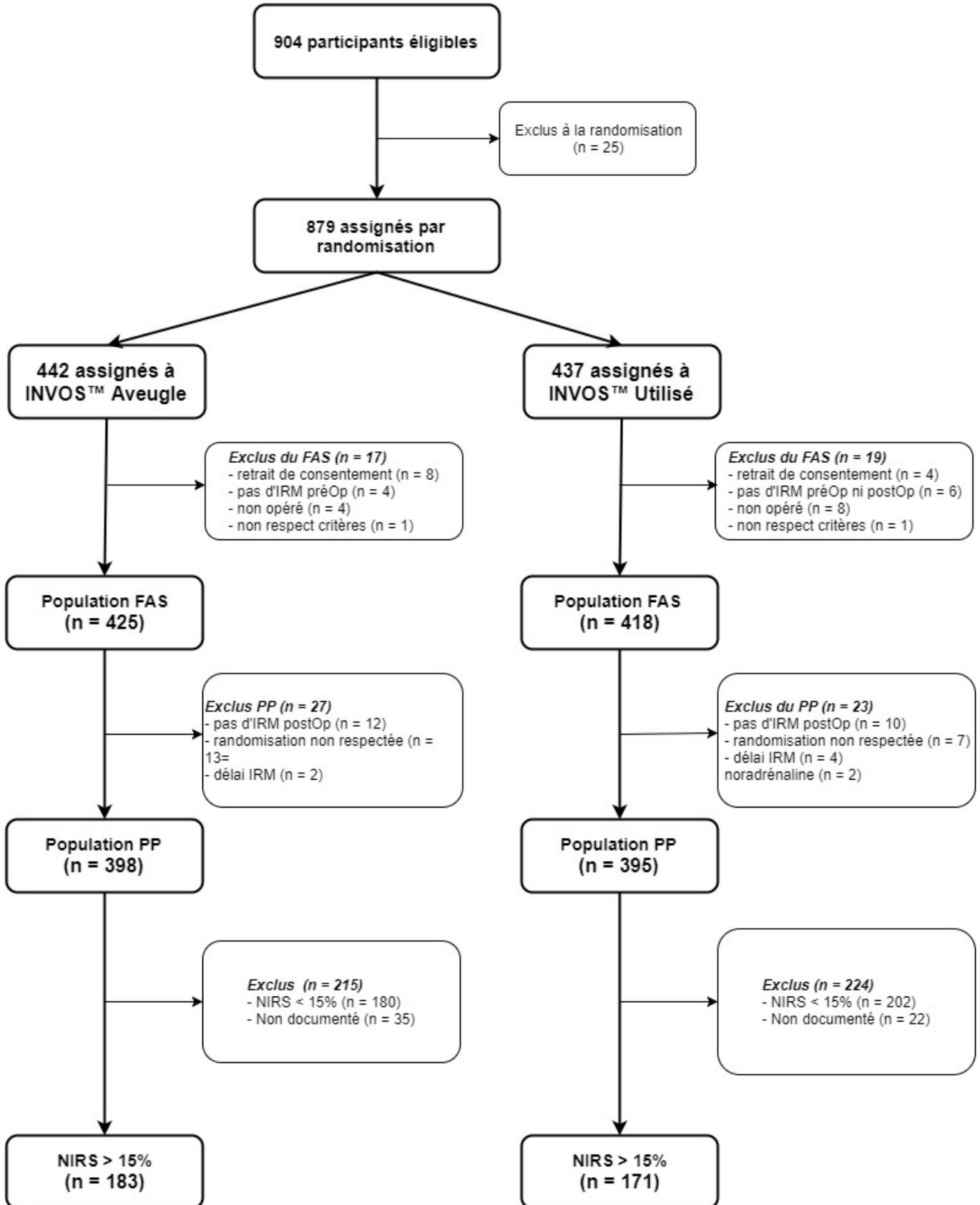
L'analyse per protocole (PP) encore appelée analyse de l'ensemble des patients évaluable consiste à analyser un sous-groupe de la population totale, c'est-à-dire de l'intention de traiter, incluant uniquement les patients en parfaite conformité avec le protocole. Ces exclusions secondaires par rapport au FAS sont susceptibles de biaiser le résultat, principalement en détruisant la comparabilité initiale des groupes et du fait que les exclusions peuvent être potentiellement liées à l'effet d'une des deux modalités de prise en charge analysées.

Dans le cadre de cet essai, la population FAS est composée de 843 patients avec 425 patients dans le bras « INVOS™ Aveugle » et 418 patients dans le bras « INVOS™ Utilisé ». Les raisons d'exclusions peuvent être diverses : retrait de consentement avant l'IRM post-op, non-réalisation d'IRM pré et post-op, absence d'intervention chirurgicale et non-respect des critères d'inclusion.

La population FAS évaluable sur un plan clinique correspond aux patients qui ont terminé toute l'étude d'un point de vue clinique. Cela ne veut pas dire pour autant que tous les patients de la population PP ont rempli tous les questionnaires mis à leur disposition durant l'expérience. Les critères d'exclusion du FAS évaluable sur le plan clinique, désignés dans le diagramme de flux clinique sous le nom de population PP, sont : la non-réalisation de l'IRM post-op, le non-respect de la randomisation, non-respect du délai de réalisation de l'IRM post-op. Au final la population PP clinique est composée de 398 patients dans le bras « INVOS™ Aveugle » et 395 patients dans le bras « INVOS™ Utilisé » soit un total de 793 patients.

Une analyse supplémentaire « post hoc » en sous-groupe a été réalisée sur les patients ayant eu une baisse du NIRS supérieure à 15% à l'initiative de l'investigateur principal. Dans le bras « INVOS™ Aveugle » 183 patients ont été pris en compte et dans le bras « INVOS™ Utilisé » 171 patients.

Figure 1 : FlowChart de la population d'analyse clinique



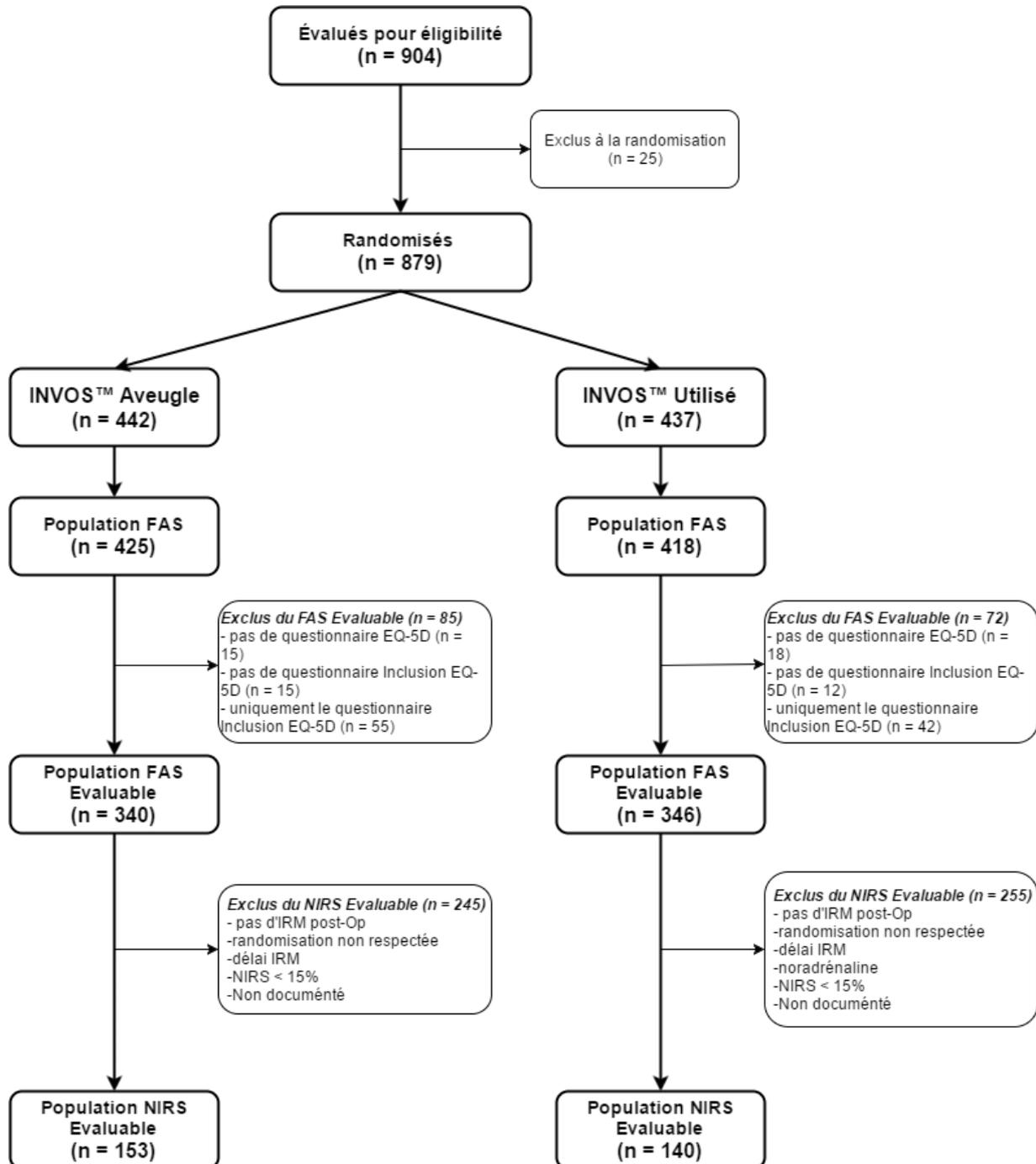
En ce qui concerne l'analyse économique, tous les patients de la population FAS n'ont pas pu être inclus puisqu'ils n'étaient pas évaluables. En effet, des critères de jugement primaires tels que la qualité de vie et les consommations de ressources n'étaient pas nécessairement documentés alors que les critères cliniques pouvaient l'être.

Pour être évaluables, les patients devaient avoir rempli le questionnaire EQ-5D à l'inclusion et avoir documenté au moins un des deux questionnaires EQ-5D recueillis après l'inclusion à J+30 et J+120. Afin de compenser l'effet des données manquantes, la méthode des imputations multiples (1) a été mise en œuvre pour estimer les variables qui n'étaient pas documentées au moment de l'interruption du suivi. Le mapping a été également utilisé pour rapprocher la population d'analyse autant qu'il était possible de le faire de la population en intention de traiter et diminuer les risques de biais d'attrition. L'utilisation des extrapolations linéaires de Manca (Manca et al., 2005), a permis un ultime rapprochement entre l'analyse sur les données observées et l'analyse en ITT.

Pour calculer la survie des patients afin de calculer les AVAQ, les dates de remplissage des questionnaires devaient être documentées. Si ce n'était pas le cas, des dates de remplissage théoriques ont été estimées à partir de la date d'intervention pour la visite J+30 et de la date de fin d'étude pour la visite J+120 lorsqu'il n'y avait pas de décès dans l'intervalle considéré. Si le questionnaire J+120 n'était pas rempli et que le patient n'était pas déclaré décédé, le score d'utilité J+120 a été estimé à partir du score d'utilité J+30 en utilisant la technique LOCF. Les 6 patients décédés entre J0 et J30 ou entre J0 et J120 ont été dans un premier temps exclus de l'analyse puis réintégrés dans le cadre de l'analyse de sensibilité en leur imputant la valeur 0 dans le processus de linéarisation utilisé conformément aux recommandations de Manca pour l'estimation du surcroît d'utilité sur un intervalle de temps donné. Cette hypothèse sera présentée ultérieurement dans le cadre de l'analyse de sensibilité qui portera sur 692 patients.

Au total en prenant en compte toutes ces hypothèses, 686 patients ont été retenus pour définir *l'ensemble d'analyse intégrale évaluable des données économiques* avec 346 patients dans le groupe expérimental et 340 patients dans le groupe contrôle (Figure 2).

Figure 2 : FlowChart de la population d'analyse économique



## 2.3 Interventions

Le moniteur INVOSTM associé aux électrodes SomasensorTM (électrodes collées sur le front du patient, droit et gauche) permet de mesurer l'oxymétrie cérébrale transcutanée (rSO<sub>2</sub>) droite et gauche. La technique, continue et non invasive, repose sur les lois de la spectrophotométrie appliquée à l'hémoglobine ; elle utilise la loi de Beer Lambert et deux longueurs d'onde (rouge et infrarouge), avec une correction pour une mesure en réflexion. Les électrodes possèdent une diode émettrice et 2 photorécepteurs distants de 30 et 40 mm. La profondeur de la mesure se situe entre 10 et 14 mm, soit dans le cortex cérébral. Il existe un couplage entre l'activité neuronale et vasculaire : la mesure de la rSO<sub>2</sub> est

corrélée au débit sanguin cérébral. La rSO<sub>2</sub> permet donc de guider les thérapeutiques en cas de baisse du débit sanguin cérébral, uni ou bilatéral. Lorsque le moniteur enregistre une baisse du rSO<sub>2</sub> supérieure à 15%, un shunt doit être posé afin d'éviter une souffrance cérébrale trop importante. Son utilisation en chirurgie carotidienne devrait permettre de diminuer les souffrances cérébrales induites par le clampage carotidien, en favorisant une meilleure optimisation de l'hémodynamique cérébrale et générale.

## 2.4 Comparateur

Le traitement de référence utilisée demeurait la technique habituelle mise en œuvre dans chaque centre hospitalier, éventuellement il pouvait s'agir d'une mesure ponctuelle par l'anesthésiste de la pression carotidienne résiduelle (PCR) juste après le clampage carotidien.

## 2.5 Sources des données

Pour cette étude, quatre sources de données différentes ont été utilisées :

- Un cahier clinique prospectif rempli par les TEC de chaque centre hospitalier. Ce cahier était directement saisi dans le CRF du patient ;
- Un cahier économique prospectif papier rempli par le patient pour ce qui concerne les soins ambulatoires et par les aidants familiaux pour ce qui concerne leurs consommations médicales personnelles et les temps qu'ils ont passés à s'occuper de leurs proches. Les variables correspondantes ont été saisies par REES France dans le e-CRF du patient ;
- Un cahier PMSI rétrospectif établi par REES et rempli par le DIM de chacun des sites participants à l'étude ;
- Les nomenclatures administratives

La perspective adoptée dans cette étude correspond au point de vue collectif entendu au sens de la HAS. Il prend en compte, outre la consommation de bien et services médicaux, le fardeau de la maladie pour les patients et pour les aidants familiaux. Les pertes de production liée à l'intervention ont été en revanche exclues des décomptes.

Le périmètre retenu par la HAS est donc plus large que celui défini par les dépenses reconnues et remboursées par l'assurance maladie puisqu'il intègre les restes à charge et les coûts pour les aidants familiaux ; mais en même temps, il est plus étroit qu'il aurait pu l'être si l'ensemble des prestations en nature ou en espèces de l'assurance maladie avait été pris en compte.

Le questionnaire économique utilisé pour colliger les consommations ambulatoires des patients et les consommations ambulatoires et hospitalières des aidants familiaux a été publié et validé par Anders Wimo en 2001 (Wimo et al., 2003). Le questionnaire original en version anglaise a été traduit en français par REES France. Tous les coûts reconnus et remboursés par l'assurance maladie ont été inclus dans les questionnaires. Deux questionnaires de qualité de vie, SF-36 et EQ-5D ont été mis en batterie en plus du questionnaire de consommations de soins.

### 2.5.1 Critères de qualité de vie

Le retentissement de l'intervention sur la vie quotidienne du patient a été évalué à l'aide de deux échelles qui ont été administrées à l'occasion des visites J+30 et J+120 : une échelle de qualité de vie psychométrique, le SF-36, et une échelle d'utilité-préférence, l'EQ-5D-3L.

### 2.5.1.1 Le questionnaire SF-36

Le questionnaire SF-36 est un outil générique transnosologique qui permet de recueillir des informations sur la qualité de vie des patients. C'est un questionnaire auto administré de 36 questions qui explorent 2 grandes composantes et 8 dimensions :

- Composante physique – PCS :
  - Fonctions physiques – PF
  - Limitations dues à l'état physique – RP
  - Douleurs physiques – BP
  - Santé générale – GH
  
- Composante mentale – MCS :
  - Vitalité – VT
  - État psychique – MH
  - Limitations dues à l'état psychique – RE
  - Relations avec les autres – SF

Pour chaque dimension, un score standardisé (Ware et al., 1993) est calculé en fonction du nombre d'items présents dans la dimension, du score minimal potentiel et de l'étendue potentielle du score. Son calcul s'effectue de la manière suivante :

$$\text{Score d'utilité} = \left[ \frac{(\text{Score actuel} - \text{Plus petit score possible})}{\text{Etendue possible du score}} \right]$$

Cette transformation convertit le plus petit score en 0 et le plus grand score en 100. Les scores entre 0 et 100 représentent le pourcentage du score potentiel atteint. Le score pour une dimension est calculé en fonction des réponses du patient aux questions composant la dimension. Les réponses sont sous forme de chiffres ordonnés.

Le questionnaire a également une question qui permet au patient de juger son état de santé d'aujourd'hui par rapport à celui d'il y a un an, « *Par rapport à l'année dernière à la même époque, comment trouvez-vous votre état de santé en ce moment ?* ».

L'approche psychométrique repose sur une mesure ordinale de mise en rang grâce à laquelle les différentes composantes de la qualité de vie du patient peuvent être explorées.

### 2.5.1.2 Le questionnaire EQ-5D-3L

Le questionnaire EQ-5D-3L est un outil autoadministré composé d'un système descriptif de la qualité de vie des patients et d'une échelle visuelle analogique.

Le système descriptif prend en compte 5 dimensions de l'état de santé (mobilité, soins personnels, activités de la vie quotidienne, douleurs, et anxiété). Chacune de ces dimensions a été explorée à l'aide de trois modalités : aucune difficulté, difficulté modérée, difficulté sévère. Les états de santé disponibles provenant de la combinaison des différents niveaux des différentes dimensions sont au nombre de 243. Si on rajoute les états "Mort" et "Inconscient" qui ne font pas partie des combinaisons disponibles, mais dont

la description complète les états de santé indispensables pour décrire correctement l'état de santé d'une population, le nombre total d'états de santé décrits par le système EuroQol est de 245. Pour faciliter leur dénomination, les états de santé sont notés sous la forme d'un numéro à 5 chiffres : par exemple l'état 12223 est le suivant :

- 1 - Je n'ai aucun problème pour me déplacer à pied
- 2 - J'ai des problèmes pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)
- 2 - J'ai des problèmes pour accomplir mes activités courantes
- 2 - J'ai des douleurs ou une gêne modéré(s)
- 3 - Je suis extrêmement anxieux (se), ou déprimé(e)

Pour ce questionnaire, le score est construit à partir du profil du patient sur les cinq dimensions. Les scores d'utilité français ont été estimés par Julie Chevalier (Chevalier, 2010). Chaque profil a un score d'utilité qui lui correspond. Sur ce questionnaire, un score de l'état de santé général ressenti par le patient est aussi renseigné. Il est issu de la question correspondante.

L'idée est d'associer un score d'utilité avec le profil obtenu précédemment. Cela permet de quantifier numériquement le fardeau du patient lié à la maladie. Les règles de calcul sont issues de la thèse de Julie Chevalier. Le score d'utilité est initialisé à 1 et les coefficients associés aux réponses des questionnaires sont soustraits de l'unité. Lorsque la réponse de l'individu se porte sur la modalité 1 du questionnaire, c'est un coefficient égal à 0 qui est soustrait. La matrice complète est disponible en annexe.

Les autres coefficients sont décrits dans la Tableau 1 ci-dessous :

*Tableau 1 : Table de calcul de l'indice de score d'utilité des patients selon Julie Chevalier*

Questions	Explications	Valeurs des paramètres
MO2	Si « mobilité » est au niveau 2	0,155
MO3	Si « mobilité » est au niveau 3	0,372
SC2	Si « autonomie » est au niveau 2	0,212
SC3	Si « autonomie » est au niveau 3	0,326
UA2	Si « activité courante » est au niveau 2	0,156
UA3	Si « activité courante » est au niveau 3	0,189
PD2	Si « douleurs/gêne » est au niveau 2	0,112
PD3	Si « douleurs/gêne » est au niveau 3	0,265
AD2	Si « anxiété/dépression » est au niveau 2	0,090
AD3	Si « anxiété/dépression » est au niveau 3	0,204
N3	Si au moins une dimension est au niveau 3	0,174

Par exemple, l'individu présenté ci-dessus (12223) dispose du score d'utilité suivant :

$$\text{Score d'utilité} = 1 - 0 - 0,212 - 0,156 - 0,112 - 0,204 - 0,174 = 0,142$$

L'échelle visuelle analogique (EQ-VAS) permet au patient d'évaluer son état de santé en précisant où il se situe entre les deux extrémités de l'échelle correspondant au « pire état de santé » et au « meilleur état de santé ». Cette information ordinale n'a pas été utilisée dans le cadre de notre étude. Nous lui avons préféré la méthode des tarifs de Julie Chevalier qui fournit un instrument de mesure cardinale de l'efficacité d'une intervention.

## 2.5.2 Consommations de ressources

La partie du cahier économique consacrée à l'aidant comprenait une section sur le temps consacré à la personne aidée, une section sur la situation professionnelle de l'aidant et une section sur sa consommation de soins (soins médicaux et paramédicaux, soins hospitaliers et médicaments). La partie consacrée au patient comportait seulement deux sections : une sur son logement et une sur sa consommation de soins ambulatoires (soins médicaux, examens radiologiques, examens biologiques, soins paramédicaux et transports sanitaires).

Le cahier PMSI permettait de documenter les données PMSI de tous les patients inclus dans l'étude. Il rend compte de toutes les hospitalisations enregistrées pour les patients. Ce document a permis de procéder à la valorisation tarifaire des hospitalisations en GHS quelque soit les services ou les patients étaient transférés les suppléments de soins intensifs et de réanimations ont notamment été décomptés.

Les nomenclatures administratives ont servi à déterminer les tarifs conventionnels pour chaque catégorie d'acte. Ont été utilisés les tarifs de la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM)<sup>i</sup>, de la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale (NABM)<sup>ii</sup>, de la Nomenclature Générale des Actes Professionnels (NGAP)<sup>iii</sup>, de l'Agence Technique sur l'Information sur l'Hospitalisation (ATIH)<sup>iv</sup>, de la Base des Médicaments et Informations Tarifaires (BDM-IT)<sup>v</sup>, les tarifs conventionnels des transporteurs sanitaires<sup>vi</sup>, des salaires de base des prestataires de service trouvés sur le site du Service Public<sup>vii</sup>.

---

<sup>i</sup> CCAM version 39.10; [http://www.ameli.fr/fileadmin/user\\_upload/documents/CCAM\\_V40.pdf](http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/CCAM_V40.pdf) ; consultée en juin 2016.

<sup>ii</sup> NABM version de septembre 2014. [http://www.codage.ext.cnamts.fr/f\\_mediam/fo/nabm/DOC.pdf](http://www.codage.ext.cnamts.fr/f_mediam/fo/nabm/DOC.pdf) ; consultée juin 2016.

<sup>iii</sup> NGAP version du 3 juin 2015 ; [http://www.ameli.fr/fileadmin/user\\_upload/documents/NGAP.pdf](http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/NGAP.pdf) ; consultée juin 2016.

<sup>iv</sup> ATIH campagnes tarifaires 2014 ; <http://www.sfap.org/system/files/tarifs2015.pdf> ; consultée juin 2016.

<sup>v</sup> BDM-IT ; [http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm\\_it/index\\_presentation.php?p\\_site=AMELI](http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it/index_presentation.php?p_site=AMELI) ; consultée juin 2016.

<sup>vi</sup> Caisse d'Assurance Maladie ; [http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/transporteurs/votre-convention/tarifs/index\\_herault.php](http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/transporteurs/votre-convention/tarifs/index_herault.php) ; consultée juin 2016.

<sup>vii</sup> Service Public ; <http://vosdroits.service-public.fr/particuliers/F142.xhtml> ; consultée juin 2016.

## 3 Méthodes d'analyses

### 3.1 Techniques statistiques

#### 3.1.1 Échantillons appariés ou indépendants

Avant de comparer deux échantillons, il convient de préciser s'ils sont liés ou indépendants. Dès lors, deux situations se présentent :

- Les individus mesurés sont les mêmes dans tous les échantillons (échantillons appariés) : c'est le cas lorsque l'étude porte sur des visites différentes (Inclusion vs J+120) ;
- Les individus mesurés ne sont pas les mêmes selon les échantillons (échantillons indépendants), c'est le cas des bras de randomisation des patients (Aveugle vs Utilisé).

##### 3.1.1.1 Les échantillons non indépendants

Ce cas se présente chaque fois qu'il existe une série de mesures répétées dans le temps sur les mêmes individus (par exemple le recueil des données effectué au cours des différentes visites). Les échantillons de ces populations ne sont pas indépendants dans la mesure où il s'agit des mêmes individus.

Lorsqu'il s'agit d'échantillons appariés (non-indépendants) la méthode paramétrique usuelle pour les analyser est le test du t de Student. Toutefois, si les conditions ne sont pas réunies, des tests non paramétriques tels que le test de MacNemar, le test du signe, le test de rang de Wilcoxon sont privilégiés.

##### 3.1.1.2 Les échantillons indépendants

Il n'est pas toujours possible d'utiliser des échantillons appariés. En effet, la nature de la variable étudiée peut exclure l'utilisation des sujets comme leur propre contrôle. Il faut alors utiliser la méthode des échantillons indépendants. Les deux échantillons à comparer peuvent être obtenus par deux méthodes : soit être extrait au hasard de deux populations, soit provenir de l'assignation au hasard de deux traitements aux membres d'un échantillon dont les origines sont arbitraires. Dans tous les cas il n'est pas nécessaire que les deux échantillons aient la même taille.

#### 3.1.2 Analyse de la variance

Une analyse de la variance peut être utilisée en présence d'une variable catégorielle indépendante avec deux niveaux ou plus et d'une distribution normale de la variable dépendante. Cette analyse permet de tester la différence des moyennes de la variable dépendante pour les différents niveaux de la variable indépendante ; ce qui permet de voir s'il existe ou non une différence significative. L'hypothèse nulle de ce test suppose que les échantillons sont issus de la même distribution c'est-à-dire qu'il n'existe pas de différence significative. Les moyennes ne présentent une différence significative en fonction des niveaux des variables indépendantes que lorsque la *p*-value observée est très faible, c'est-à-dire inférieure à 0,05.

#### 3.1.3 Kruskal-Wallis

Au contraire, si la distribution n'apparaît pas normale après le test de Shapiro-Wilk un test de Kruskal-Wallis est appliqué. Ce test est un test non paramétrique utilisé lorsque les *k* ( $k > 1$ ) échantillons étudiés sont indépendants (dans ce cas cela est utilisé pour les échantillons des différents bras de randomisation) afin de déterminer s'il y a une différence significative entre les différents échantillons.

Ce test est l'alternative non paramétrique au test d'analyse de la variance vu précédemment. L'avantage d'un test non paramétrique est qu'il ne se base pas sur le calcul des valeurs numériques issues

des échantillons comme la moyenne, mais sur les rangs attribués suite au classement des valeurs comme la médiane. Il n'y a donc aucune hypothèse de normalité et d'homogénéité des variances.

L'hypothèse nulle de ce test sera que les échantillons testés sont issus de la même loi. Ainsi la conclusion du test sera que les échantillons ne sont pas issus de la même distribution et par conséquent qu'il y a une différence significative entre les échantillons lorsque la p-value observée du test sera faible ( $p < 0,05$ ).

Soit  $X_1, \dots, X_k$   $k$  échantillons avec  $k > 1$ . Soit  $M_i$  l'estimateur de la moyenne de l'échantillon  $i$ , le test est le suivant :

$$\begin{cases} H_0 : \forall i \in \llbracket 1, k \rrbracket, M_1 = M_2 = \dots = M_k \\ H_1 : \neg H_0 \end{cases}$$

Le calcul de la statistique de test  $K$  fait intervenir comme pour le test de Mann-Whitney le rang des observations, après que les  $k$  échantillons (ou groupes) aient été mélangés. Les mesures de tous les groupes étudiés sont classées en ordre croissant. S'en suit le calcul des sommes des rangs  $T_k$  des valeurs de chacun des  $k$  groupes ainsi que la somme totale des rangs de tous les groupes  $T$ . Puis les rangs moyens  $R_k = T_k/n_k$  sont calculés pour chaque groupe ainsi que le rang moyen total  $R = T/N$ . Ainsi, dans l'hypothèse nulle, l'écart moyen entre les  $R_k$  et  $R$  doit être minime, contrairement au cas où l'un des groupes se distingue des autres. Par suite  $K$  est défini par :

$$K = \frac{12}{n(n+1)} \sum_{i=1}^K n_i (R_i - R)^2$$

De plus, si chaque groupe dispose d'un effectif au moins égal à 5 mesures, alors :

$$K \sim K\chi^2$$

### 3.1.4 Wilcoxon signed rank test

C'est un test non paramétrique qui permet de comparer les moyennes de deux échantillons dépendants. Ici, l'échantillon de la visite d'Inclusion est lié à celui de la visite à J+30 et J+120 dans la mesure où il s'agit des mêmes patients. C'est une alternative au test de Student pour les échantillons appariés, mais dans un cadre du non paramétrique. Les hypothèses sont les suivantes :

$$\begin{cases} H_0 : \forall i \in \llbracket 1, k \rrbracket, M_1 = M_2 = \dots = M_k \\ H_1 : \neg H_0 \end{cases}$$

### 3.1.5 Test du Chi-2 et Fisher's exact

Parallèlement à cette mise en avant des différences significatives des scores selon les visites effectuées, existe-t-il une relation entre les différents niveaux des dimensions et les différentes visites effectuées ? Pour cela, un test du Chi-2 ou un test de Fisher's Exact est utilisé. En effet, ces tests permettent de tester la même chose à savoir s'il existe une relation entre deux variables catégorielles. La seule différence est que le test de Fisher's Exact est utilisé à partir du moment où une cellule du tableau de contingence entre les deux variables à un effectif inférieur à 5, c'est donc un test non paramétrique. Le principe général du test du Chi-2 est de calculer la somme des déviations entre les effectifs observés et les effectifs théoriques de chaque cellule du tableau de contingence.

L'hypothèse nulle est l'absence de relation entre les deux variables catégorielles. Ainsi une relation entre les deux variables est jugée significative lorsque la p-value observée sur ce test est faible c'est-à-dire  $p$  inférieure à 0,05.

### 3.2 Prises en compte des données manquantes

Dans une base de données, les données manquantes peuvent être de plusieurs origines : jamais enregistrées ou aberrantes. Afin d'éviter un biais induit par l'omission des données manquantes, il est devenu primordial de pouvoir les étudier. Rubin s'est penché sur la typologie et l'utilisation des données manquantes (Rubin, 1987). Il existe trois types de données manquantes :

- Données manquantes complètement au hasard (Hasard Missing Completely At Random – MCAR)  
La probabilité d'avoir une donnée manquante ne dépend pas des caractéristiques ou des réponses des sujets. L'échantillon observé est représentatif de l'ensemble des sujets.
- Données manquantes au hasard (Missing At Random – MAR) : La probabilité d'avoir une donnée manquante dépend des données observées, sont par exemple lus fréquentes chez les hommes que chez les femmes. Mais à l'intérieur de ces sous groupes, la probabilité d'avoir une donnée non renseignée est totalement aléatoire.
- Données faisant défaut de façon non aléatoire (Non Missing At Random – NMAR) : la probabilité d'avoir une donnée manquante dépend du sujet lui-même. Cette probabilité n'est ni aléatoire ni prévisible à partir des données observées.

Il existe différentes méthodes d'imputation simple des données manquantes comme l'imputation par la moyenne qui consiste à remplacer les données manquantes par la moyenne des observations sur les individus pour lesquels la variable est observée. Cependant ces méthodes ne sont pas fiables dans la mesure où elles modifient la fréquence de la variable. Il y a également des principes d'imputation aléatoire par régression (imputation stochastique) qui consiste à prendre en compte l'information apportée par les variables auxiliaires pour imputer les données manquantes à l'aide d'un modèle de régression et de l'hétérogénéité entre les individus interrogés.

Cependant, une valeur unique imputée ne peut pas représenter toute l'incertitude à propos de la valeur à imputer. C'est pour cela que le principe de l'imputation multiple est utilisé. Il s'agit d'effectuer plusieurs imputations stochastiques. On obtient ainsi plusieurs échantillons. D'après Rubin, le nombre d'imputations optimales à effectuer est entre 3 et 5 (Rubin, 1987). Cette imputation multiple est sous-jacente à l'algorithme EM (Expectation-Maximisation) et au calcul bayésien (MCMC). Cet algorithme identifie dans un premier temps la distribution des données manquantes en fonction des données observées et des variables explicatives et en calcule l'espérance. Puis dans un second temps, il remplace les données manquantes par les valeurs attendues en maximisant l'espérance obtenue.

Ce processus est réitéré jusqu'à l'obtention d'une stabilisation dans les valeurs obtenues. Ces valeurs convergent vers la distribution prédictive à postériori des données manquantes. À la suite de cela, les estimations sont analysées à partir d'une régression afin d'expliquer au mieux les données manquantes. Enfin elles doivent être « poolées » afin d'obtenir l'estimation finale des données manquantes. Le principe de « pooling » est de regrouper les M imputations réalisées afin d'en obtenir qu'une.

Le principe de l'imputation multiple est une méthode robuste qui reflète bien les données avec l'incertitude des données manquantes. Cependant, il faut mener une réelle analyse statistique et avoir un modèle d'imputations lié. Attention, l'imputation multiple ne peut être réalisée qu'en dessous d'un certain seuil de données manquantes. Il est donc indispensable au préalable de comprendre la nature des valeurs manquantes. Pour ce faire, il est important d'effectuer une analyse descriptive du nombre de données manquantes par variables, par groupe, par cluster, etc., puis de comparer le pourcentage de données manquantes par variable d'intérêt.

Les observations qui disposent de plus de 50% de valeurs manquantes sont supprimées. L'imputation multiple s'effectue sur celles ayant moins de 50% de valeurs manquantes. Cela se justifie par le fait que cela permet de ne pas allouer trop d'information à des observations qui n'en contiennent aucune.

En termes d'itération du processus d'imputation multiple, la vieille recommandation de 3 à 5 itérations conseillée par Rubin est appliquée dans l'étude pour des soucis d'efficacité et de rapidité d'exécution. En effet, ce nombre d'itérations est intéressant en termes d'efficacité. Il correspond à 91% de l'efficacité obtenue avec un nombre infini d'imputations. Cependant, avec si peu d'itérations il ne serait pas surprenant de penser que la variance estimée, et par conséquent la p-value, pourrait être instable. Un plus grand nombre d'itérations du procédé d'imputation multiple a tendance à stabiliser la p-value.

A priori pour Paul Allison (Allison, 2012) estime à plus de 10 le nombre d'itérations nécessaires et un plus grand nombre d'itérations doit être appliqué lorsque le pourcentage de valeurs manquantes est élevé. Graham and al. (2007)<sup>[4]</sup> ont approché le problème en termes de perte de puissance des hypothèses de tests. En se basant sur des simulations, ils recommandent 20 imputations pour 10 à 30% de valeurs manquantes et 40 imputations pour un pourcentage de valeurs manquantes à hauteur de 50%. De même chez Bodner (2008) qui est lui parti d'une approximation de l'erreur de Monté Carlo de la p-value. Et malgré leurs approches différentes, les deux se rejoignent sur la règle suivante : « le nombre d'imputations devrait être similaire au pourcentage de données manquantes ». Ainsi si 27% des données sont manquantes dans la base de données (sur une ou plusieurs variables du modèle), le jeu de données serait imputé 30 fois.

Toutefois, plus le nombre de jeux de données augmente plus le temps de calcul augmente en parallèle. Et ce temps augmente d'autant plus que les données sont nombreuses. Une façon de réduire considérablement le temps de calcul est d'imputer à l'aide de la méthode MCMC sous hypothèse de normalité multivariée (ce qui n'est pas le cas).

Dans le cas présent, l'imputation multiple des données manquantes ne s'applique qu'aux patients disposant plus de 50% de données observées à l'aide de la procédure PROC MI sous SAS avec le paramètre `nimpute = 5` pour avoir cinq imputations. Afin de « pooler » ces imputations, la moyenne en a été extraite. Les questionnaires qui n'ont pas été rempli par le patient n'ont pas pu être imputés.

### 3.3 Mapping

Le mapping est une technique statistique qui permet de passer des réponses d'un questionnaire aux réponses d'un autre questionnaire. Ce principe est utilisé notamment pour passer du questionnaire de qualité de vie psychométrique, SF-36, au questionnaire utilité-préférence, EQ-5D. Pour cela, il faut des équivalents de réponse d'un questionnaire à l'autre (de l'EQ-5D-3L au SF-36 par exemple).

Sous sa forme la plus simple, il s'agit de prendre la valeur moyenne donnée par un état de santé (Gray et al., 2006 ; Longworth and Rowen, 2013). L'approche par le mapping offre un avantage par rapport à l'utilisation de simples moyennes de jeux de données estimés. En effet, elle dépend de la structure du modèle utilisé. Plus il y a de variables à estimer, plus le modèle est complexe, mais également précis. Si peu de variables économiques sont disponibles, l'utilisation de l'estimateur par la moyenne peut être insuffisante. La relation entre les mesures peut être estimée en se basant sur toutes les données pour permettre une estimation de tous les états de santé. Le mapping permet surtout d'embrayer vers une étude coût-efficacité.

Une vision d'ensemble du mapping est donnée par les points suivants :

- Définition du jeu de donnée estimé

- Spécification du modèle
- Type de modèle
- Évaluation de la performance
- Application

Et se définit par trois étapes clés :

1. Estimation séparée du jeu de données qui contient les données à mapper. Il faut distinguer base de données source et visée.
2. Méthodes de régressions pour mapper ces données vers un score ou un système de classification dans le langage visé.
3. Les résultats de la régression sont appliqués à l'étude des données observées pour estimer les scores visés basés sur les préférences.

Idéalement, une étape de validation est effectuée où les résultats de la régression sont comparés à un autre jeu de données. La génération de la fonction de mapping nécessite l'estimation de la relation statistique entre la mesure visée et la mesure prédictive en utilisant un jeu de données estimé. Le choix de l'échantillon estimé est crucial.

L'échantillon d'estimation est un groupe d'individus (ici les patients) qui compléteront l'instrument visé (ici l'EQ-5D-3L) pour signaler leur propre état de santé et desquels les données de la mesure source seront obtenues (ici SF-36). Pour assurer la généralisation, les caractéristiques cliniques et démographiques des patients de l'échantillon estimé doivent être le plus proche des caractéristiques de l'échantillon auquel le mapping va être appliqué. Toutes les covariables utilisées dans le mapping doivent se chevaucher en distribution pour les échantillons estimés et visés. Toutes les variables incluses dans la source visée qui semblent avoir un impact sur les valeurs visées de l'EQ-5D doivent être incluses dans l'échantillon estimé. S'il n'existe aucun jeu de données qui contient à la fois les mesures sources et visées, les données pour estimer la régression doivent être collectées. Il est aussi possible d'utiliser un échantillon d'estimation contenant une plus grande gamme d'observation. Cependant la qualité du mapping dépend aussi de sa pertinence vis-à-vis de la population.

La spécification du modèle peut prendre plusieurs formes, tout dépend duquel correspond le mieux aux données et prend le mieux le projet en main. Si la mesure de préférence visée est une mesure d'utilité pluriattribut (plusieurs dimensions comme le SF-36 ou l'EQ-5D-3L), les variables dépendantes peuvent à la fois être la valeur de l'index d'utilité ou les réponses au questionnaire. Les variables explicatives devraient être celles qui prédisent le mieux les valeurs visées des états de santé comprise dans l'analyse économique. La forme du modèle dépend des données. La littérature a montré que l'inclusion de variables sociodémographiques améliore la précision du mapping. L'AIC ou le BIC peuvent être utilisés pour informer les choix de la spécification du modèle. D'autres tests pourront être appliqués pour vérifier la robustesse du modèle : est-ce que le modèle souffre d'un manque de spécification (Ramsey RESET), d'hétéroscédasticité (test de Park) ou de normalité des résidus (Jarque-Bera).

Le choix du modèle statistique associé au mapping dépend du jeu de données et l'utilisation qu'on cherche à faire du mapping. Pour des questionnaires pluriattributs tels que l'EQ-5D, cela dépend également de la volonté de prédire une valeur ou de prédire les réponses pour chaque dimension de l'état de santé. Selon les différentes études réalisées sur le même temps, il existe plusieurs possibilités pour mettre en œuvre cette méthode de « mapping ».

La première méthode (MCO) permet de prédire directement la valeur du score global d'utilité par les différents états de santé des patients du questionnaire SF-36. Elle permet de prendre en compte la distribution du score global d'utilité observé dans le questionnaire EQ-5D-3L. La distribution de ce score est souvent une distribution bimodale ou trimodale avec un pic autour de la valeur 1, pleine santé, un autre pic autour des scores correspondants aux états de santé moyens, et un autre pic autour des scores traduisant un état de santé médiocre.

Les différentes études effectuées utilisant le modèle des MCO peuvent être critiquées comme étant inappropriées à cause de la nature bornée de la distribution du score de l'EQ-5D-3L. En effet, ce score ne peut pas être plus élevé que 1 qui représente la pleine santé du patient et peut prendre des valeurs négatives. Le modèle des MCO n'est pas restrictif sur l'éventail des valeurs estimées et donc peut prédire des valeurs en dehors des scores acceptables.

La deuxième méthode peut être décomposée en deux : le modèle de régression logistique ordinaire et le modèle de régression logistique multinomial. On peut considérer dans un premier temps la régression logistique ordinaire en prenant les trois niveaux de chaque dimension par ordre croissant. En ce qui concerne les variables indépendantes, on considère soit tous les items de toutes les questions du SF-36 soit uniquement les deux regroupements du SF-36 (MCS et PCS). Cependant, cette méthode repose sur de fortes hypothèses notamment celle de l'égalité des pentes. Cette hypothèse s'explique par le fait que seules les constantes diffèrent en fonction des valeurs ordinales de la variable dépendante. Dans la plupart des études déjà réalisées, cette hypothèse n'était pas vérifiée. Dans ces analyses, l'égalité des pentes n'était vérifiée que pour 1 des 5 dimensions. Ainsi, cette méthode de régression logistique ordinaire ne sera pas réalisée.

Pour répondre à ce manque, on considère ainsi dans un second temps la régression logistique multinomiale. Cette régression ne repose pas sur l'hypothèse d'égalité des pentes. La variable dépendante reste toujours les niveaux de chacune des 5 dimensions de l'EQ-5D, mais dans ce cas, ce sont les dimensions ordonnées qui sont prises en compte. De même, les variables indépendantes considérées sont identiques. Cette régression permet de prédire la probabilité de chaque réponse pour chacune des 5 dimensions de l'EQ-5D.

Pour la mise en place de ces deux méthodes, la variable dépendante est soit le score global d'utilité soit les niveaux de réponses de chaque dimension de l'EQ-5D-3L. Les variables indépendantes se présentent sous deux formes :

- Le score standardisé des 8 dimensions du SF-36
- Toutes les items de réponses aux 36 questions du SF-36 transformés en binaire avec 1 si le patient a coché cet item.

Afin d'éviter les problèmes de colinéarité entre les items des questions du SF-36, le dernier item de chaque question a été supprimé. Dans la suite,

- $\bar{Y}$  : La mesure cible, score ou réponse du questionnaire EQ-5D-3L
- $X$  : le vecteur des échelles psychométriques du SF-36, les items de toutes les questions ou les scores standardisés des dimensions.
- $j$  : le niveau 1, 2 ou 3 de la mesure cible.
- $i$  : le patient

Le modèle de régression linéaire est le suivant :

$$Y_i = X_i\beta + \varepsilon_i$$

Ce modèle permet de déterminer une relation linéaire entre la variable dépendante et les variables indépendantes. Le terme  $\varepsilon_i$  représente le terme d'erreur. Le modèle linéaire repose sur différentes hypothèses :

- La distribution de l'erreur  $\varepsilon$  est indépendante de  $X$  (homogénéité).
- L'erreur est centrée et de variance constante (homoscédasticité) :
 
$$\forall i = 1, \dots, n \quad E(\varepsilon_i) = 0 \quad \text{et} \quad V(\varepsilon_i) = \sigma^2$$
- Les erreurs ne sont pas autocorrélées :  $\text{cov}(\varepsilon_i, \varepsilon_j) = 0 \quad \forall i \neq j$
- L'erreur a une distribution normale :  $\varepsilon \sim \mathcal{N}(0, \sigma^2)$ .

L'estimation des  $\hat{\beta}$  se fait par la méthode des moindres carrés ordinaires c'est-à-dire en minimisant la somme des carrés des écarts entre les observations et le modèle. Une fois que les coefficients sont estimés, la valeur prédite du score global se calcule comme suit :

$$\hat{Y}_i = X_i \hat{\beta}$$

Cependant ces méthodes ont toutes été réalisées aux États-Unis ou en Angleterre où le score d'utilité est le même. Or, en France ce ne sont pas les mêmes données puisque l'on utilise le score élaboré par Julie Chevalier. Ainsi, la méthode qui semble la plus appropriée aux données est la régression logistique dans la mesure où l'on considèrera comme variable dépendante le niveau de chaque dimension de l'EQ-5D.

Soit  $y$  la variable dépendante avec  $K$  modalités non ordonnées. On cherche à estimer les probabilités  $P(y = j | x)$  qui est une combinaison linéaire de  $x\beta_j$ . De plus afin de calculer les différentes probabilités pour chaque modalité de la variable  $y$  on se donne une modalité de référence (souvent la modalité  $K$ ) et exprime chaque probabilité en fonction de cette référence. Cependant, le modèle ne dépend pas de la modalité de référence choisie. Le modèle s'écrit donc :

$$\log \frac{p_j(x)}{p_K(x)} = x' \beta_j \quad \text{pour } j = 1, \dots, K - 1$$

En prenant l'exponentiel, la probabilité obtenue est non négative. Ensuite, en normalisant l'exponentiel la probabilité de chaque modalité est donnée par :

$$p_j(x) = P(y = j | x_i) = \frac{\exp(x_i \beta_j)}{\sum_{k=1}^K \exp(x_i \beta_k)}$$

Toutefois, le modèle n'est pas identifiable dans la mesure où trop de paramètres sont estimés par rapport au nombre d'équations. En effet, le modèle logistique multinomial est un modèle à multiples équations. Il y a donc  $K - 1$  équations où chacune d'entre elles est une équation d'un modèle logistique binaire. Ainsi, il faut une contrainte d'identification telle que l'un des  $\beta_k$  est égal à 0. Si par exemple  $\beta_1 = 0$ , la probabilité est la suivante :

$$P(y = 1 | x_i) = \frac{1}{1 + \sum_{k=2}^K \exp(x_i \beta_k)}$$

et pour  $j > 1$ ,

$$P(y = j | x_i) = \frac{\exp(x_i \beta_j)}{1 + \sum_{k=2}^K \exp(x_i \beta_k)}$$

Les valeurs prédites pour chaque dimension et chaque niveau de l'EQ-5D-3L font l'objet d'une simulation de Monte-Carlo. Cette procédure assure une valeur prédite non biaisée et la plus probable, mais permet également de s'adapter à la distribution de chaque dimension de l'EQ-5D-3L. De plus un nombre aléatoire est tiré afin de le comparer à la valeur prédite. Cette comparaison permet de déterminer le niveau de réponse. Une fois que le profil de chaque patient est prédit, le score global d'utilité est calculé de la manière énoncée précédemment.

Pour chacun des modèles précédents, une procédure d'acceptation-validation est effectuée. Le principe de l'acceptation-validation consiste à diviser l'échantillon complet en 2 sous-échantillons : un échantillon d'apprentissage (60%) et un échantillon test (40%). Sur l'échantillon d'apprentissage, le modèle est construit et les coefficients de régression estimés. De plus, dans le but d'obtenir le meilleur modèle prédictif possible, la méthode de sélection des variables BACKWARD est appliquée lors de la construction du modèle avec toutes les questions du SF-36. Cette méthode de sélection a été choisie pour la régression des 36 questions dans le but de conserver un maximum de variables significatives. Si la méthode de sélection avait été STEPWISE les modalités auraient été définies par trop peu de questions.

En partant du modèle complet, la méthode de sélection de variables BACKWARD consiste à supprimer au fur et à mesure la variable qui permet d'obtenir un modèle plus performant en utilisant notamment le critère AIC. Ce critère juge de la qualité d'un modèle et plus la valeur de ce critère est petite, meilleur sera le modèle. D'autres critères peuvent être pris en compte pour juger de la qualité du modèle comme par exemple le  $R^2$  ou le test de Wald. Le  $R^2$  permet également de juger de la qualité d'un modèle, mais il est plus sensible aux nombres de variables présentes. Le test de Wald, quant à lui, permet de tester le modèle complet contre le modèle comprenant uniquement la constante. Cela permet de savoir s'il est pertinent de laisser les variables.

Toutefois, la méthode de sélection STEPWISE est utilisée lorsque le raisonnement est effectué sur les scores des différentes dimensions du questionnaire (catégories telles que General Health, Physical Function, etc.).

Il est indispensable de vérifier que les deux échantillons créés ont les mêmes caractéristiques pour ne pas qu'il y ait un déséquilibre et un biais lors des estimations. Cette comparaison a été effectuée et conclue à l'homogénéité des deux échantillons.

Pour valider le modèle, ce dernier est construit puis testé sur l'échantillon test en calculant l'erreur quadratique moyenne (MSE) et l'erreur absolue moyenne (MAE). L'erreur quadratique moyenne est la moyenne arithmétique des carrés des écarts entre les prévisions et les observations et l'erreur absolue moyenne est la moyenne arithmétique des valeurs absolues des écarts entre les prévisions et les observations.

Plus la valeur de ces indicateurs est faible plus le modèle est valide. Ces indicateurs permettent de comparer les modèles entre eux. De même, le modèle peut être validé en confrontant les valeurs observées et les valeurs prédites.

Le « mapping » sur les réponses des dimensions de l'EQ-5D-3L permet ainsi de prédire le profil de chaque patient et de lui associer un score d'utilité. Le score obtenu est alors comparé au score global obtenu par la régression linéaire.

### **3.4 Analyse des coûts**

L'estimation des coûts de consommation de soins des patients et des aidants a été réalisée en deux étapes : les quantités consommées ont été dans un premier temps dénombrées puis elles ont été valorisées sur une base tarifaire.

L'estimation des coûts porte essentiellement sur les coûts directs : les coûts médicaux et les coûts non médicaux (coût des transports estimés en fonction de la distance parcourue entre le domicile et l'hôpital). Le seul coût indirect comptabilisé dans cette étude est la valeur du temps consacré par l'aidant à s'occuper du patient.

Les tarifs conventionnels ont été utilisés pour procéder aux valorisations des consommations médicales et paramédicales des patients et des aidants (Launois et al., 2014):

- Tarification de soins médicaux et paramédicaux : tarif par acte + NGAP
- Tarification de l'Imagerie Médicale : tarif par acte et forfait technique + nomenclature CCAM
- Tarification des actes biologiques : tarif par examen + nomenclature NABM
- Tarification des médicaments : tarif par présentation et prescription + nomenclature Ameli BDM-IT
- Tarification de transports sanitaires : forfait départemental et tarif au kilomètre
- Tarification de services à la personne : tarif par visite et durée moyenne du service + nomenclature du salaire moyen Service Public
- Tarification des soins hospitaliers : tarif GHM-GHS + nomenclature PMSI

Tous les prix ont été estimés en euros courants. Chaque année les tarifs des groupes GHS sont différents. Nous les avons donc colligés en mobilisant les prix de campagne budgétaire qui sont publiés chaque année au journal officiel début mars. Nous aurions pu valoriser les GHS en utilisant les prix de campagne de 2017 pour tous les patients, quelle que soit leur date de prise en charge toutefois, comme l'étude à durer plus de 6 ans, nous avons préféré faire preuve de rigueur à ce niveau-là.

Rappelons que 1€ en 2011 n'a pas la même valeur que 1€ en 2016. Nous avons ici deux solutions pour rendre commensurables des unités de valeur saisies à des moments différents du temps. Soit nous ramenons toutes les valeurs à la date du début de l'étude, en actualisant les flux annuels de dépenses au premier janvier 2010, soit nous estimons leur valeur à la date de fin d'étude en les capitalisant (2016). Actualisation et capitalisation sont les deux faces d'un même phénomène : le prix du temps.

Actualiser une somme future, c'est déterminer sa valeur d'aujourd'hui, que l'on appelle valeur actuelle, compte tenu de l'exigence de rentabilité de l'investisseur. L'actualisation, en calculant la valeur actuelle d'une somme future, permet de rendre comparables des flux qui ne sont pas perçus à la même date.

Capitaliser une somme, c'est estimer quelle aurait été sa valeur future si les sommes correspondantes avaient été placées au taux d'intérêt prévalent au lieu d'être dépensées. Pour calculer la valeur future d'une somme actuelle, on effectue une opération de capitalisation des flux financiers, selon la méthode des intérêts composés. La formule de capitalisation d'un flux est la suivante :

$$V(t) = V(n) \times (1 + i)^{t-n}$$

où  $i$  correspondant au taux d'actualisation considéré à 4% selon les recommandations de la HAS (Haute Autorité de Santé, 2011)

Comme il nous semblait plus logique de raisonner en € courant, nous avons choisi la deuxième option.

## Comment comparer les coûts ?

La méthode la plus classique pour comparer les coûts moyens entre 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, ce qui va à l'encontre de la nature de la distribution des coûts, le plus souvent dispersée vers la droite. L'hypothèse de normalité a donc toutes les chances de ne pas être respectée. Le test de Mann-Whitney pourrait éventuellement être utilisé puisqu'il ne fait aucune hypothèse sur la distribution des données.

Toutefois, il ne compare pas les coûts moyens, mais les coûts médians. De plus, les résultats sont sensibles à l'hétérogénéité des variances des deux groupes. Il serait enfin possible d'obtenir un autre estimateur de la moyenne en supposant que les données sont log-normales. Toutefois, la comparaison des coûts associés par cette méthode n'est justifiée que si la loi log-normale est proche de la vraie distribution des coûts. Une alternative à ces méthodes paramétriques et non paramétriques de comparaison des coûts entre deux groupes de traitement est le bootstrap non paramétrique ; c'est celle qui sera mise en œuvre.

### Utilisation du bootstrap non paramétrique

La méthode du bootstrap est une méthode d'inférence statistique. Elle permet d'approcher par simulation Monte-Carlo, Gibbs ou Métropolis-Hastings la distribution d'un estimateur lorsque la loi de l'échantillon n'est pas connue.

Le principe général de cette méthode est de ré-échantillonner c'est-à-dire de créer un monde bootstrap miroir du monde réel dans lequel aucune quantité n'est inconnue. Ainsi la distribution initiale  $F$  est remplacée par la distribution empirique  $P$  qui donne un poids de  $1/n$  à chaque individu. Pour cela, un grand nombre d'échantillons bootstrap est créé, tous de taille  $n$  à partir de l'échantillon initial selon la distribution empirique  $P$  par  $n$  tirages aléatoires avec remise parmi les  $n$  observations initiales.

À la suite de cela, l'estimateur dit réplication bootstrap est calculé à partir de ces échantillons bootstrap. La loi de cet estimateur bootstrap est une approximation asymptotiquement convergente de la loi de l'estimateur empirique. À partir de cela, des estimations du biais, de la variance, de l'erreur quadratique moyenne, voire même des intervalles de confiance et enfin des tests d'hypothèses peuvent être calculés.

Monde réel	Monde bootstrap
$F$	$P = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \delta_{X_i}$ mesure empirique
$X = (X_1, \dots, X_n)$ n-échantillon de la loi $F$	$X^* = (X_1^*, \dots, X_n^*)$ n-échantillon de la loi $P$ , appelé échantillon bootstrap associé à $X$ où $P(X_j^* = X_i   X) = \frac{1}{n} \quad \forall i, j$
$R_n(X, F)$ estimateur	$R_n^* = R_n(X^*, P)$ réplication bootstrap de l'estimateur

Le modèle statistique est le modèle avec les deux échantillons des deux populations c'est-à-dire une où le INVOS™ a été utilisé ( $X$ ) et l'autre où le INVOS™ n'a pas été utilisé ( $Y$ ). Ces deux échantillons sont ré-échantillonné de la manière suivante :

$$\tilde{X}_i = X_i - \bar{X} - \bar{Z}$$

$$\tilde{Y}_i = Y_i - \bar{Y} - \bar{Z}$$

Où  $\bar{X}$  et  $\bar{Y}$  sont les moyennes empiriques des deux échantillons et  $\bar{Z} = \left(\frac{\bar{X} + \bar{Y}}{2}\right)$ .

Il est important de procéder au ré-échantillonnage dans la mesure où les deux échantillons X et Y étaient indépendants et identiquement distribués et indépendants entre eux. Le ré-échantillonnage permet que les deux échantillons  $\tilde{X}$  et  $\tilde{Y}$  ne soient pas indépendants afin de pouvoir utiliser le bootstrap d'Efron qui garantit la consistance de l'estimateur.

Le monde miroir bootstrap est construit en simulant des échantillons bootstrap (5000 échantillons) puis en calculant les répliques bootstrap qui sont simplement la statistique de test de comparaison de moyenne effectuée. Enfin, les différents quantiles de cette statistique sont calculés à l'aide de méthode de Monte-Carlo afin d'avoir la région de rejet du test et de pouvoir conclure.

### 3.5 Analyse coût-résultat

Pour comparer les deux traitements, il faut arbitrer entre coût et efficacité. Pour cela, les deux traitements doivent être ramenés à une unité de mesure commune qui permet de les comparer directement. À partir des informations contenues dans les questionnaires sur les coûts et l'efficacité des différents traitements, une analyse conjointe de ces deux facteurs a été effectuée dans le cadre d'une analyse coût-efficacité. Pour cela, les résultats obtenus par les deux traitements ont été exprimés en Années de Vie Ajustée sur la Qualité (AVAQ) [Quality Adjusted Year of Life (QALY)]. Formellement, un AVAQ équivaut à une année de vie en parfaite santé. Si un nouveau traitement offre au patient un AVAQ supplémentaire, cela correspond soit à un an en parfaite santé, ou deux ans en santé moyenne (50%) ou toute autre combinaison possible. En termes d'analyse économique, on cherche à comparer les coûts par AVAQ pour chacun des traitements. Cette comparaison s'appelle l'analyse coût-utilité ou coût-efficacité (Briggs et al., 2006).

Pour aboutir au AVAQ, il faut disposer d'une mesure de survie et d'une mesure de qualité de vie. La durée de la survie du patient a été calculée à l'aide de la date de randomisation du patient, correspondant au jour de l'intervention médicale utilisant le dispositif INVOS™, et de la date de sortie de l'étude. Ensuite, les informations apportées par les différents questionnaires ont été utilisées pour quantifier la qualité de vie des patients : le SF-36 et l'EQ-5D. Bien que le SF-36 dispose d'un meilleur taux de réponse chez les patients, c'est l'EQ-5D qui est utilisé comme mesure d'utilité en utilisant la matrice de score d'utilité de Julie Chevalier. Les données manquantes du questionnaire EQ-5D ont été complétées avec les estimations des réponses mappées du SF-36 vers l'EQ-5D disponible. Le mapping pris en compte est le mapping multinomial sur les questions du SF-36. Les réponses obtenues au questionnaire EQ-5D sont ensuite converties en profil puis en scores d'utilité à l'aide de la matrice de Julie Chevalier.

Le score d'utilité de Julie Chevalier peut être négatif. Cela ne pose pas de problème ici. L'idée est que certains états de santé peuvent être considérés comme « pires » que la mort, état pour lequel le score d'utilité est égal à zéro. Ainsi, il est possible que certains individus possèdent d'un score AVAQ moins bon que certains individus décédés durant la durée de l'étude.

Il faut ensuite calculer les AVAQ pour chaque individu. Il existe globalement trois différentes méthodes de le calculer : Area Under the Curve (AUC), Change from Baseline (CfB) et une approche par analyse de la covariance (méthode par régression). La méthode retenue pour sa simplicité d'application (Manca et al., 2005) est la suivante :

$$AVAQ_{(patient)} = \sum_{j=1}^n Q_j \cdot t_j$$

où  $n$  représente le nombre d'intervalles compris dans l'intervalle de temps de l'étude,  $Q_j$  correspond au score d'utilité du patient pendant l'intervalle  $j$  et  $t_j$  est la durée de l'intervalle  $j$ . Le score d'utilité pendant l'intervalle est une extrapolation linéaire du score d'utilité en début d'intervalle et du score d'utilité en fin d'intervalle :

$Q_j = \frac{Q_{kj} + Q_{(k+1)j}}{2}$  où  $Q_k$  est le score d'utilité de début d'intervalle et  $Q_{(k+1)}$  est le score d'utilité en fin d'intervalle.

Cette relation est logique. Lorsque la survie du patient augmente, le score AVAQ augmente. Et lorsque le score d'utilité diminue, la valeur de l'AVAQ diminue.

Le but d'une analyse coût-efficacité est de comparer les coûts et les effets d'une nouvelle intervention (T pour traité) comparativement à l'intervention la plus coût efficace disponible actuellement (C). Pour procéder à cette comparaison, le ratio différentiel coût-résultat (RDCR) est calculé.

$$RDCR = \frac{\mu_{CT} - \mu_{CC}}{\mu_{ET} - \mu_{EC}} = \frac{\mu_{\Delta C}}{\mu_{\Delta E}}$$

où  $\mu$  représente la vraie valeur moyenne des coûts (C) et des effets (E) pour les traitements T et C.

Dans la pratique, il est impossible de connaître et d'observer la vraie valeur moyenne des coûts et des effets de deux interventions en même temps pour la même population. Dans le cadre d'un essai clinique basé sur une évaluation économique comparant les deux traitements, les moyennes des coûts et des effets peuvent être estimées dans chacun des groupes.

$$RDCR = \frac{\bar{C}_T - \bar{C}_C}{\bar{E}_T - \bar{E}_C} = \frac{\Delta \bar{C}}{\Delta \bar{E}}$$

où  $\bar{C}_T$  et  $\bar{C}_C$  représentent la moyenne des coûts dans les deux groupes et  $\bar{E}_T$  et  $\bar{E}_C$  sont les moyennes des effets dans les deux groupes.

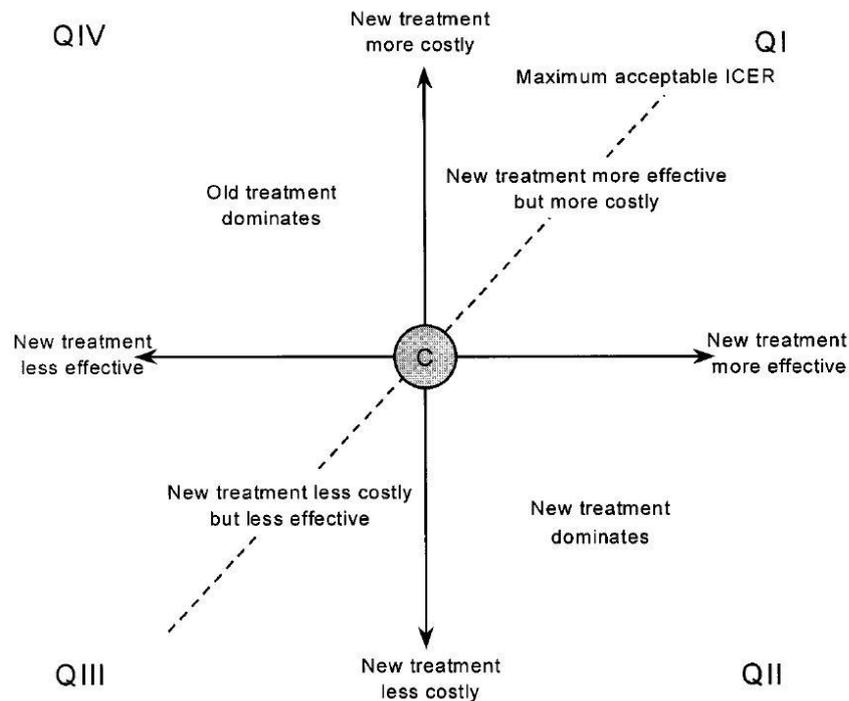
L'interprétation du RDCR seul est assez délicate dans la mesure où une valeur positive ou négative peut décrire deux situations distinctes. Chaque situation correspond à un quadrant du plan coût-efficacité.

### 1. RDCR positif :

- la nouvelle intervention est plus chère ( $\Delta \bar{C} > 0$ ) et plus efficace ( $\Delta \bar{E} > 0$ ) : des dépenses additionnelles doivent être engagées pour obtenir un surcroît d'efficacité (quadrant QI) – un arbitrage entre coût et efficacité est nécessaire;
- la nouvelle intervention est moins chère ( $\Delta \bar{C} < 0$ ), mais et moins efficace ( $\Delta \bar{E} < 0$ ) : une économie est réalisée moyennant une efficacité plus faible (quadrant QIII) - un arbitrage entre coût et efficacité est nécessaire;

### 2. RDCR négatif :

- la nouvelle intervention est moins chère ( $\Delta \bar{C} < 0$ ), mais plus efficace ( $\Delta \bar{E} > 0$ ) : la nouvelle intervention est dite dominante par rapport à l'ancienne et doit lui être préférée qui est adoptée (quadrant QII) ;
- la nouvelle intervention est plus chère ( $\Delta \bar{C} > 0$ ) mais moins efficace ( $\Delta \bar{E} < 0$ ) : le traitement traditionnel domine le nouveau traitement dont rien ne justifie l'adoption domine et la nouvelle intervention est rejetée (quadrant QIV).



Dans les situations où la valeur du RDCR se trouve dans les quadrants QI et QIII, un compromis doit être réalisé entre les coûts et les effets. Il n'y a donc pas de traitement qui soit meilleur qu'un autre. C'est au décideur de faire son choix entre minimiser les coûts ou maximiser l'efficacité du traitement. Pour cela, la valeur du RDCR est comparée à l'effort socialement acceptable. Personne ne peut dire quel traitement est le meilleur sans avoir d'informations concernant le montant maximum que la société (ou autre selon la perspective de l'étude) accepterait de payer pour une unité supplémentaire d'efficacité. Ce maximum acceptable est représenté par la propension à payer par unité d'efficacité (aussi appelée « threshold value » (Briggs and Fenn, 1998) en anglais). Ce seuil est représenté par la droite en pointillé sur le plan coût-efficacité. La décision publique peut se traduire par :

$$\frac{\Delta C}{\Delta E} < \lambda, \text{ où } \lambda \text{ est l'effort socialement acceptable par unité d'efficacité gagnée.}$$

Toute nouvelle intervention qui a une valeur du RDCR en dessous de cette droite, c'est-à-dire inférieur au seuil de l'effort socialement acceptable, sera acceptée et adoptée. L'enjeu est par conséquent que le décideur public définisse la valeur de  $\lambda$  acceptable.

L'interprétation de l'analyse coût-résultat ne peut donc pas se faire uniquement avec le RDCR, mais doit être impérativement accompagnée d'une analyse de l'endroit où se place le RDCR dans le plan coût-efficacité.

L'analyse coût-résultat doit prendre en compte l'incertitude qui entoure l'estimation du RDCR. Des méthodes statistiques peuvent être utilisées pour construire des intervalles de confiances afin de mieux gérer l'incertitude des analyses coût-efficacité.

### 3.5.1 Les méthodes d'estimation pour construire une région de confiance autour du RDCR

La construction d'une région de confiance pour le RDCR peut être appliquée uniquement lorsque l'incertitude autour du RDCR est limitée au quadrant QI, c'est-à-dire pour des traitements qui sont significativement plus coûteux, mais aussi significativement plus efficaces (Drummond and McGuire, 2001).

Dans les cas où les données individuelles des patients sont disponibles, l'estimation d'intervalles de confiance est possible pour représenter l'incertitude due à la fluctuation d'échantillonnage.

En général même si les données ne suivent pas une distribution définie, le théorème central limite peut être utilisé avec des échantillons assez grand afin d'approcher une distribution normale pour les moyennes des coûts et des effets :

$$\bar{C}_T \sim N(\mu_{CT}, \sigma_{CT}^2/n_T)$$

$$\bar{C}_C \sim N(\mu_{CC}, \sigma_{CC}^2/n_C)$$

$$\bar{E}_T \sim N(\mu_{ET}, \sigma_{ET}^2/n_T)$$

$$\bar{E}_C \sim N(\mu_{EC}, \sigma_{EC}^2/n_C)$$

où  $\sigma^2$  représente la variance théorique des coûts et des effets pour les traitements T et C.

La différence de deux variables normales est également normalement distribuée :

$$\Delta\bar{C} \sim N(\mu_{CT} - \mu_{CC}, \sigma_{\Delta C}^2)$$

$$\Delta\bar{E} \sim N(\mu_{ET} - \mu_{EC}, \sigma_{\Delta E}^2)$$

avec :

$$\sigma_{\Delta C}^2 = \frac{\sigma_{CT}^2}{n_T} + \frac{\sigma_{CC}^2}{n_C}$$

$$\sigma_{\Delta E}^2 = \frac{\sigma_{ET}^2}{n_T} + \frac{\sigma_{EC}^2}{n_C}$$

Les variances théoriques des coûts et des effets peuvent être estimées à partir des variances empiriques correspondantes  $s_{CT}^2, s_{CC}^2, s_{ET}^2, s_{EC}^2, s_{\Delta C}^2, s_{\Delta E}^2$ .

De la même manière, le coefficient de corrélation entre la différence de coûts et la différence des effets peut être estimé comme suit :

$$\rho = \frac{\frac{\rho_C s_{CC} s_{EC}}{n_C} + \frac{\rho_T s_{CT} s_{ET}}{n_T}}{s_{\Delta E} s_{\Delta C}}$$

où  $\rho$  est le coefficient de corrélation pour les coûts et les effets dans chaque groupe.

### 3.5.1.1 Boîte de confiance

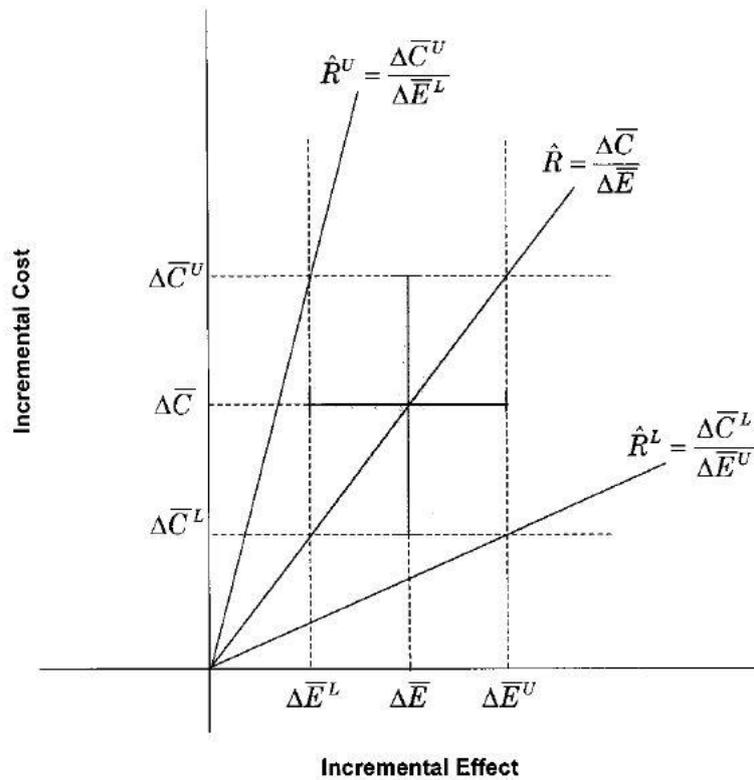
O'Brien présente la méthode de la boîte de confiance en utilisant le plan coût-efficacité (O'Brien and Drummond, 1994). C'est la méthode la plus intuitive pour cerner à l'incertitude qui entoure le RDCR. Elle revient à combiner les limites inférieures et supérieures des intervalles de confiance des différences de coûts et d'efficacité.

Les intervalles de confiance des différences de coûts et d'effet sont déterminés comme suit :

$$\left[ \Delta\bar{C} - z_{\alpha/2} s_{\Delta C}; \Delta\bar{C} + z_{\alpha/2} s_{\Delta C} \right]$$

$$\left[ \Delta\bar{E} - z_{\alpha/2} s_{\Delta E}; \Delta\bar{E} + z_{\alpha/2} s_{\Delta E} \right]$$

où  $z_{\alpha/2}$  représente le quantile d'ordre  $\alpha/2$  d'une loi normale centrée réduite.



Ces intervalles de confiance sont représentés par les « I » barres verticales et horizontales respectivement. Les extrémités de ces intervalles forment la boîte de confiance du RDCR. Les deux barres se coupent au point  $(\Delta\bar{E}, \Delta\bar{C})$ .

La combinaison des limites inférieures et des limites supérieures de deux intervalles de confiance permet de déterminer la borne inférieure et la borne supérieure du RDCR estimé.

$$\left[ \frac{\Delta\bar{C} - z_{\alpha/2} S_{\Delta C}}{\Delta\bar{E} + z_{\alpha/2} S_{\Delta E}} ; \frac{\Delta\bar{C} + z_{\alpha/2} S_{\Delta C}}{\Delta\bar{E} - z_{\alpha/2} S_{\Delta E}} \right]$$

La limite inférieure, la combinaison la plus optimiste des coûts et des effets, est calculée en divisant la borne basse de l'intervalle de confiance des coûts par la borne supérieure de l'intervalle de confiance de l'efficacité. De même la limite supérieure de la boîte de confiance, la combinaison la plus pessimiste des coûts et des effets, est calculée en faisant le ratio de la borne supérieure de l'intervalle de confiance des coûts et de la borne inférieure de l'intervalle de confiance de l'efficacité.

Cette méthode donne une première approximation du degré d'incertitude associé à l'estimation du RDCR. Le RDCR est par définition une combinaison d'estimation de coût et d'efficacité donc il est nécessaire de représenter avec précision l'incertitude jointe des coûts et des efficacités. La probabilité à la fois des différences des coûts et des différences d'efficacité d'efficacité à l'intérieur de la boîte de confiance sera approximativement de 90%  $[(1-0.05) * (1-0.05)]$ . Cette méthode adopte implicitement l'hypothèse qu'il n'existe aucune covariance entre les coûts et les résultats. Dans la pratique, il y a de fortes chances qu'il existe une covariance positive ou négative ce qui rend la méthode de la boîte de confiance moins fiable.

### 3.5.1.2 Ellipse de confiance

Une méthode alternative proposée par van Hout et al. permet d'estimer l'intervalle de confiance à 95% du RDCR en calculant une surface en forme d'ellipse sur le plan coût-efficacité qui couvrirait 95% de la probabilité intégrée, en supposant que la différence des coûts et la différence des efficacités suivent une

loi normale jointe (van Hout et al., 1994). En effet, le ratio de deux distributions normales n'a ni une moyenne finie ni une variance finie.

La fonction de densité d'une loi normale bivariée peut alors s'écrire :

$$f(\Delta\bar{E}, \Delta\bar{C}) = \frac{1}{2\pi\sigma_{\Delta C}\sigma_{\Delta E}\sqrt{1-\rho^2}} \exp(Q)$$

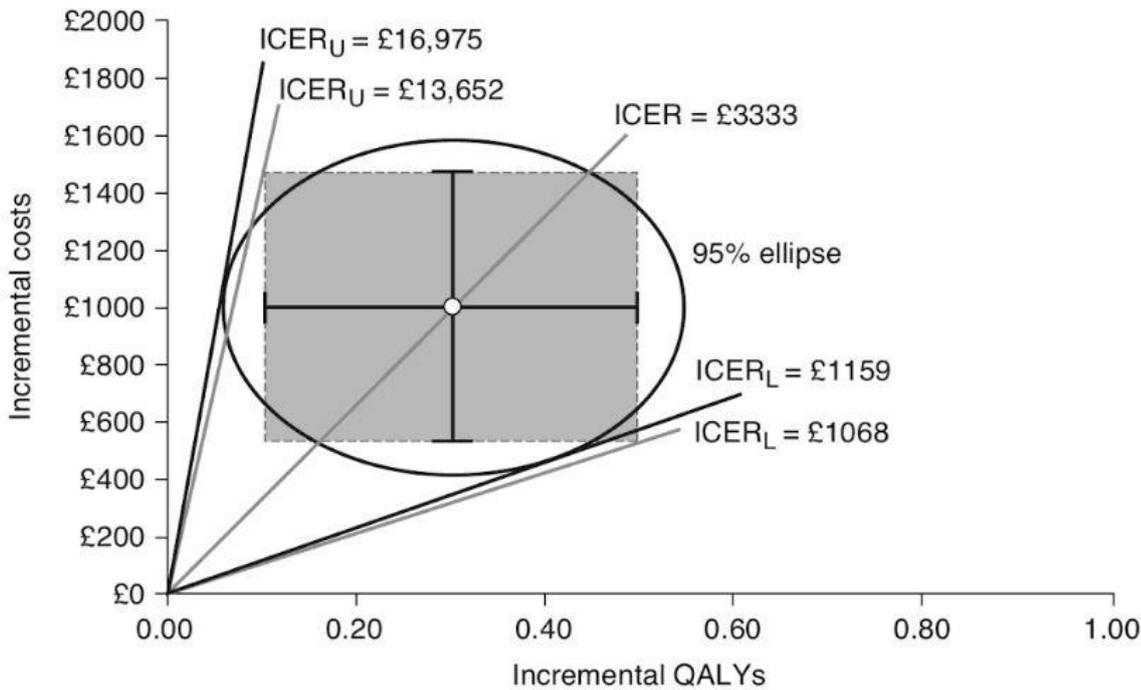
avec Q défini par :

$$Q = -\frac{1}{2(1-\rho^2)} \left[ \frac{(\mu_{\Delta C} - \Delta\bar{C})^2}{\sigma_{\Delta C}^2} + \frac{(\mu_{\Delta E} - \Delta\bar{E})^2}{\sigma_{\Delta E}^2} - \frac{2\rho(\mu_{\Delta C} - \Delta\bar{C})(\mu_{\Delta E} - \Delta\bar{E})}{\sigma_{\Delta C}\sigma_{\Delta E}} \right]$$

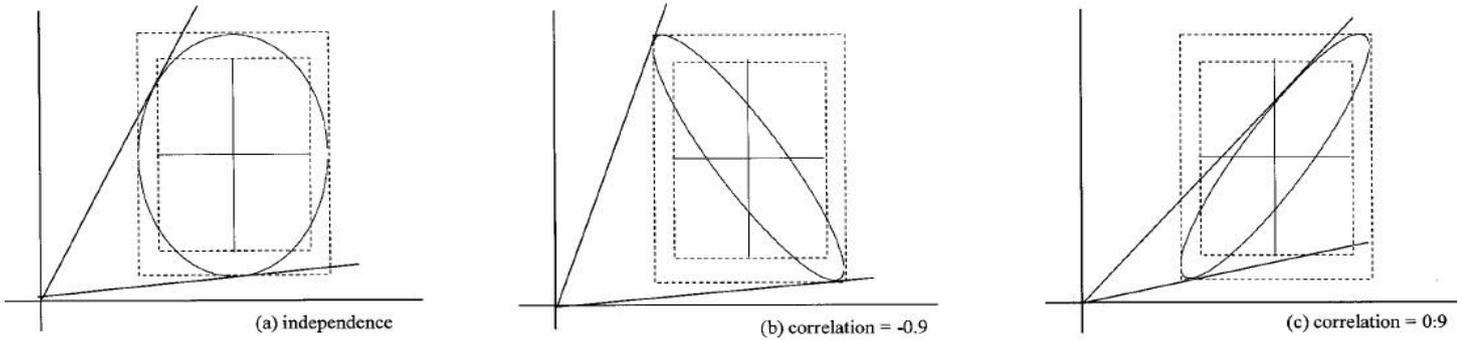
L'ellipse est construite lorsque la densité jointe est constante. La fonction de densité est constante si Q est constant et tous les points forment une ellipse de densité égale centrée sur le point  $(\mu_{\Delta E}, \mu_{\Delta C})$ .

Une ellipse doit couvrir 95% d'une loi normale bivariée et cette caractéristique va permettre de définir une région de confiance par analogie avec l'intervalle de confiance. Une ellipse est caractérisée par  $Q = \ln(1 - \lambda)$  où  $\lambda$  est la valeur de la loi probabilité bivariée (0.95 pour 95% de surface de confiance).

Une fois que l'ellipse est calculée, les bornes inférieure et supérieure de l'intervalle de confiance du RDCR sont obtenues en traçant les tangentes à l'ellipse en partant de l'origine du plan coût-efficacité.



L'avantage de cette méthode par rapport à la méthode de la boîte de confiance est la possibilité d'introduire une covariance entre la différence des coûts et la différence des effets. Les trois figures ci-après montrent bien la différence sur la largeur de l'intervalle de confiance du RDCR pour différentes valeurs (positive ou négative) de la covariance entre la différence des coûts et la différence des effets.



Les bornes inférieure et supérieure du RDCR avec la méthode de l'ellipse ne sont pas les mêmes que celles obtenues avec la méthode de la boîte. La méthode de l'ellipse de confiance donne une estimation de l'incertitude plus précise.

### 3.5.1.3 Le théorème de Fieller

L'idée principale de cette méthode est d'estimer un intervalle de confiance du RDCR en supposant que le numérateur et le dénominateur suivent une distribution normale. Elle ne suppose donc aucune hypothèse sur la distribution du ratio en lui-même. Cette méthode suppose donc que les différences de coûts ( $\Delta C$ ) et d'effets ( $\Delta E$ ) suivent une loi normale jointe. Même si la différence des coûts et la différence des effets ne suivent pas réellement une distribution normale, lorsque le nombre d'observations est assez important, les résultats ne sont pas impactés par cette hypothèse.

Dans un premier temps, procédons à la transformation suivante :

$$RDCR = \hat{R} = \frac{\Delta \bar{C}}{\Delta \bar{E}} \Leftrightarrow \hat{R} \Delta \bar{E} - \Delta \bar{C} = 0$$

Le ratio de deux variables aléatoires normales ne suit pas nécessairement une distribution normale. La transformation permet de transformer le ratio en une combinaison linéaire des différences de coûts et des différences des effets. Une combinaison linéaire de deux variables normalement distribuées suit forcément une distribution normale. La variance de la statistique  $\hat{R} \Delta \bar{E} - \Delta \bar{C}$  peut maintenant être calculée.

$$V(\hat{R} \Delta \bar{E} - \Delta \bar{C}) = V(\hat{R} \Delta \bar{E}) + V(\Delta \bar{C}) - 2cov(\hat{R} \Delta \bar{E}, \Delta \bar{C}) = \hat{R}^2 V(\Delta \bar{E}) - V(\Delta \bar{C}) - 2\hat{R}cov(\Delta \bar{E}, \Delta \bar{C})$$

Dans la mesure où la statistique est normalement distribuée, on obtient

$$\frac{\hat{R} \Delta \bar{E} - \Delta \bar{C}}{\sqrt{\hat{R}^2 V(\Delta \bar{E}) - V(\Delta \bar{C}) - 2\hat{R}cov(\Delta \bar{E}, \Delta \bar{C})}} \sim N(0, 1)$$

En définissant cette expression égale au point critique de la distribution normale centrée réduite,  $z_{\alpha/2}$  pour un intervalle de confiance de  $(1 - \alpha)\%$ , on obtient l'équation quadratique en R suivante :

$$\hat{R}^2 [\Delta E^2 - z_{\alpha/2}^2 V(\Delta E)] - 2\hat{R} [\Delta E \Delta C - z_{\alpha/2}^2 cov(\Delta E, \Delta C)] + [\Delta C^2 - z_{\alpha/2}^2 V(\Delta C)] = 0$$

Les racines de cette équation quadratique donnent les bornes supérieures et inférieures de l'intervalle de confiance de Fieller du RDCR.

Cette équation se résout à l'aide de la formule quadratique normale :

$$\frac{-b \pm \sqrt{b^2 - 4ac}}{2a}$$

avec,

$$a = \Delta E^2 - z_{\alpha/2}^2 V(\Delta E)$$

$$b = -2[\Delta E \Delta C - z_{\alpha/2}^2 cov(\Delta E, \Delta C)]$$

$$c = \Delta C^2 - z_{\alpha/2}^2 V(\Delta C)$$

Ce qui donne :

$$\frac{[\Delta E \Delta C - z_{\alpha/2}^2 cov(\Delta E, \Delta C)]}{\Delta E^2 - z_{\alpha/2}^2 V(\Delta E)} \pm \frac{\sqrt{[\Delta E \Delta C - z_{\alpha/2}^2 cov(\Delta E, \Delta C)]^2 - [\Delta E^2 - z_{\alpha/2}^2 V(\Delta E)] \cdot [\Delta C^2 - z_{\alpha/2}^2 V(\Delta C)]}}{\Delta E^2 - z_{\alpha/2}^2 V(\Delta E)}$$

La méthode de Fieller fournit une solution exacte à l'hypothèse de normalité jointe. Elle a l'avantage de prendre en compte le biais potentiel lié à la distribution de l'échantillon, ainsi l'intervalle de confiance ne sera pas symétriquement positionné autour de la valeur estimée du RDCR.

Cette méthode est la méthode paramétrique la plus précise pour construire l'intervalle de confiance du RDCR. Cependant, elle ne peut pas donner de solution exacte lorsque la différence des effets n'est pas significativement différente de 0. De plus, cette méthode ne peut s'appliquer que lorsque nous avons uniquement deux stratégies à comparer.

#### 3.5.1.4 *Bootstrap non paramétrique*

Cette méthode est une approche alternative aux méthodes paramétriques présentées ci-dessus pour estimer l'intervalle de confiance du RDCR.

Le bootstrap non paramétrique permet de ne pas émettre des hypothèses sur les distributions des variables. Le but est de construire une estimation empirique de la distribution de l'échantillon en ré échantillonnant avec remise les données d'origine un nombre important de fois. La méthode bootstrap est une technique non paramétrique qui met en œuvre un grand nombre de computations répétées dans le but d'estimer l'allure de la distribution empirique d'un échantillon. Le concept de base du bootstrap est de considérer l'échantillon de l'étude comme une population. L'idée est donc de répéter la création d'un échantillon aléatoire de la taille du l'échantillon d'origine composé des observations de l'échantillon initial tirées équiprobablement avec remise. La statistique d'intérêt est ensuite calculée sur chaque ré-échantillonnage. L'ensemble de ces statistiques estimées est utilisé pour construire une distribution empirique de la statistique. Le nombre de réplifications est égal à 1 000. Ce grand nombre de ré-échantillonnage permet, lors de la construction de la distribution de la statistique empirique, d'être sûr de bien estimer la « queue » de la distribution.

Pour l'estimation de la distribution empirique du ratio coût-efficacité, la méthodologie est la suivante suivante :

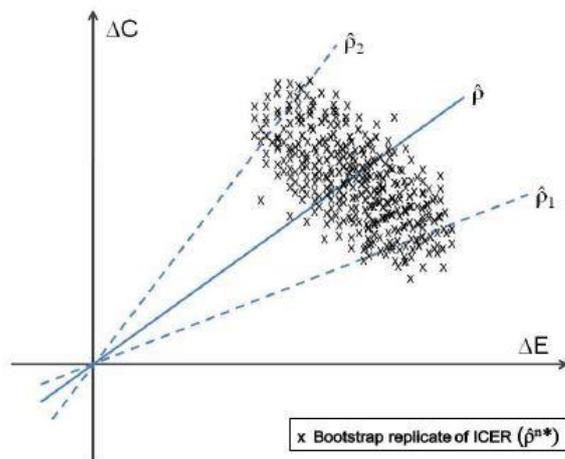
1. Génération aléatoire d'un échantillon pour le groupe T (nouvelle intervention) par ré échantillonnage avec remise. La moyenne des coûts et la moyenne des effets sont calculées.
2. Même procédure pour le groupe C (intervention contrôle)
3. Calcul du ratio coût-efficacité différentiel pour ce ré-échantillonnage bootstrap.
4. Répétition de cette procédure N (1 000) fois pour obtenir une estimation de la distribution empirique du ratio coût-efficacité.
5. Toutes les réplifications du RDCR sont triées par ordre croissant pour créer le vecteur des estimations bootstrap.

Lorsque la distribution empirique du RDCR a été générée, l'intervalle de confiance de  $(1 - \alpha)\%$  peut être calculé au travers de différentes méthodes.

La méthode par percentile est très robuste. À partir de la distribution empirique du RDCR constitué des  $N$  répliques bootstrap, les  $N^*(\alpha/2)$  valeurs les plus basses et les  $N^*(1 - \alpha/2)$  valeurs les plus hautes sont exclus de l'intervalle de confiance.

Cela permet aussi de disposer d'un plan coût-efficacité au sein duquel sont représentées toutes les répliques bootstrap. Les répliques bootstrap sur le plan coût-efficacité permettent également de caractériser l'incertitude et de préciser si l'incertitude s'étend sur plusieurs quadrants.

Les ellipses de confiances peuvent également être construites à partir du nuage de point sur le plan coût-efficacité.



La méthode de bootstrap non paramétrique est très robuste, non sensible aux variations de distributions des coûts et des effets ou de leur corrélation.

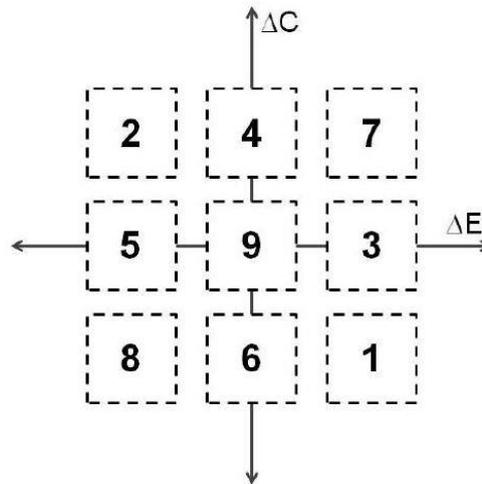
Cependant, tout comme le théorème de Fieller lorsque la différence des effets n'est pas significativement différente de 0, l'erreur standard du RDCR ne peut pas converger même lorsqu'il y a un nombre important de répliques.

Les méthodes paramétriques présentées ci-dessus pour construire des intervalles de confiance afin de caractériser l'incertitude entourant l'estimation du RDCR ne sont pas robustes lorsque la différence des effets n'est pas significativement différente de 0.

### 3.5.2 Au-delà des intervalles de confiance

Dans la plupart des évaluations économiques, la différence des coûts et la différence des effets ne sont pas significativement supérieures à 0. Le problème qui se pose est alors de caractériser l'incertitude lorsque les ratios coût efficacité sont localisés dans plusieurs quadrants du plan coût-efficacité.

Drummond (Drummond, 2005) présente une matrice avec 9 situations possibles relatives aux résultats de l'analyse coût-efficacité. Ces situations sont caractérisées par les intervalles de confiance de la différence des coûts et de la différence des effets.



La construction des intervalles de confiance se prête uniquement pour la situation 7 (ou par équivalence à la situation 8). Dans la situation 1 et 2, il est facile de montrer la dominance significative d'un traitement par rapport à un autre, et donc il n'y a besoin de calculer un RDCR et ainsi de caractériser l'incertitude puisque le choix est clair.

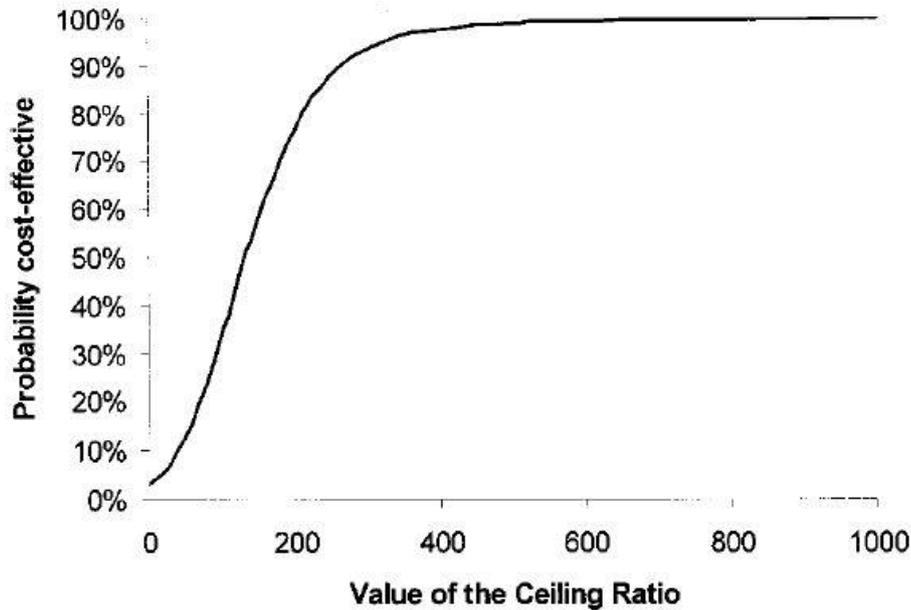
Lorsqu'aucune différence entre les effets n'est trouvée, la décision revient à prendre le traitement qui est le moins coûteux. Cela correspond aux situations 4 et 6 et est appelé 'analyse de minimisation des coûts. Par symétrie, les situations 3 et 5 sont celles où aucune différence de coûts n'est identifiée et la décision revient à prendre le traitement qui maximise les effets.

### 3.5.2.1 Courbe d'acceptabilité des ratios coût résultat

Une alternative à la construction des intervalles de confiance lorsque les ratios ne sont pas tous dans le quadrant QI, est de représenter l'incertitude la construction à l'aide d'une courbe d'acceptabilité des ratios coût résultat ( $CAC_{CR}$ ).

La courbe ( $CAC_{CR}$ ) retrace le nombre de fois où la stratégie évaluée est jugée efficiente par rapport à son comparateur, sur l'ensemble des simulations effectuées pour un niveau donné de l'effort social consenti. En faisant varier la valeur de l'effort socialement acceptable  $\lambda$  sur un intervalle défini, et pour chaque valeur de  $\lambda$  possible, on calcule la probabilité que la stratégie thérapeutique soit efficiente au regard des sommes monétaires que le décideur hospitalier est disposé à payer pour apporter aux malades un résultat supplémentaire qui soit important à leurs yeux.

La  $CAC_{CR}$  précise quantitativement quelles sont les chances de faire le bon choix et les risques de se tromper, mais elle n'offre pas explicitement une règle de décision nette et tranchée au regard de laquelle les choix devraient être effectués.



La courbe d'acceptabilité présente beaucoup plus d'information sur l'incertitude que peuvent le faire les intervalles de confiance.

La courbe d'acceptabilité permet également de décrire la position des réplicats du bootstrap dans le plan coût-résultat. En effet, une courbe d'acceptabilité strictement croissante reflète la situation où la distribution jointe se trouve uniquement dans le quadrant QI. Une courbe décroissante décrira la situation où la distribution jointe se trouve dans le quadrant QIII. Une distribution jointe se trouvant sur plusieurs quadrants ne sera pas monotone. La courbe coupe systématiquement l'axe des ordonnées au point correspondant à la proportion de la distribution jointe qui se trouve dans les quadrants sud du plan coût-efficacité.

### 3.5.2.2 Bénéfice de santé net et bénéfice monétaire net

Les chercheurs ont pendant longtemps consacré l'essentiel de leurs efforts à tenter de résoudre les difficultés que pose l'inférence statistique lorsque les résultats étaient présentés sous la forme d'un ratio de deux variables aléatoires. La difficulté a été résolue par un simple réaménagement de l'égalité existante sous contrainte budgétaire entre le ratio coût efficacité et une valeur de référence.

Les décideurs se doivent essentiellement de répondre à la question si la santé gagnée grâce à la mise en place d'une innovation excède ou non la santé perdue. (Launois and Kabeshova, 2016). Le bénéfice de santé net [BSN] mesure ce que rapporte l'innovation aux patients en termes de résultats ( $E$ ) moins les pertes de santé qu'elle induit en mobilisant des ressources au détriment d'autres priorités sanitaires :  $BSN = E - C/\lambda$ . En divisant le montant des dépenses engagées par la valeur communautaire d'une unité résultat, la formule montre clairement qu'un coût n'est autre chose qu'une quantité de santé sacrifiée. Illustrons le concept par un exemple simple, si  $E = 10$ ,  $C = 120\ 000$  € et  $\lambda = 20\ 000$  €. Le coût d'opportunité en termes de santé des sommes qui ont été mobilisées au profit de l'innovation équivaut à la perte de 6 AVAQ's ( $120\ 000 / 20\ 000$ ). Au total le bénéfice de santé net pour la population rejointe se chiffre à 4 AVAQ's ( $BSN = 10 - 6$ ).

Le bénéfice Monétarisé net [BMN] mesure la contrevaletur monétaire de l'efficacité clinique ( $E$ ) de l'innovation, valorisée sur la base d'un niveau donné de l'effort financier socialement acceptable ( $\lambda$ )

déduction faite des dépenses qu'il faut engager pour l'obtenir  $BMN = \lambda * E - C$ . La valorisation du bénéfice net de santé permet d'appréhender derrière le voile monétaire, si elle crée plus de valeur qu'elle n'en détruit.

### 3.5.2.3 Bénéfice monétaire net différentiel

Afin de comparer les deux groupes en termes de bénéfice monétaire net, et ainsi prendre une décision sur la rentabilité de la nouvelle intervention par rapport à l'ancienne le bénéfice monétaire net différentiel est calculé :

$$BMND = (\lambda \cdot \mu_{ET} - \mu_{CT}) - (\lambda \cdot \mu_{EC} - \mu_{CC}) = (\mu_{ET} - \mu_{EC}) - (\mu_{CT} - \mu_{CC}) = \lambda \cdot \mu_{\Delta E} - \mu_{\Delta C}$$

Et être estimé par :

$$\widehat{BMND} = \lambda \cdot \Delta \bar{E} - \Delta \bar{C}$$

L'avantage de présenter les résultats sous la forme d'un bénéfice monétaire net différentiel est qu'il permet de transformer un ratio en expression linéaire en utilisant les valeurs de l'effort socialement acceptable (Chauvin, 2011). La variance du bénéfice monétaire net différentiel devient alors calculable :

$$V(\widehat{BMND}) = \lambda^2 V(\Delta \bar{E}) + V(\Delta \bar{C}) - 2\lambda cov(\Delta \bar{E}, \Delta \bar{C})$$

Comme on l'a vu précédemment  $\Delta \bar{E}$  et  $\Delta \bar{C}$  sont des variables normalement distribuées. Par conséquent,  $\widehat{BMND}$  suit également une loi normale par combinaison linéaire de deux variables normales.

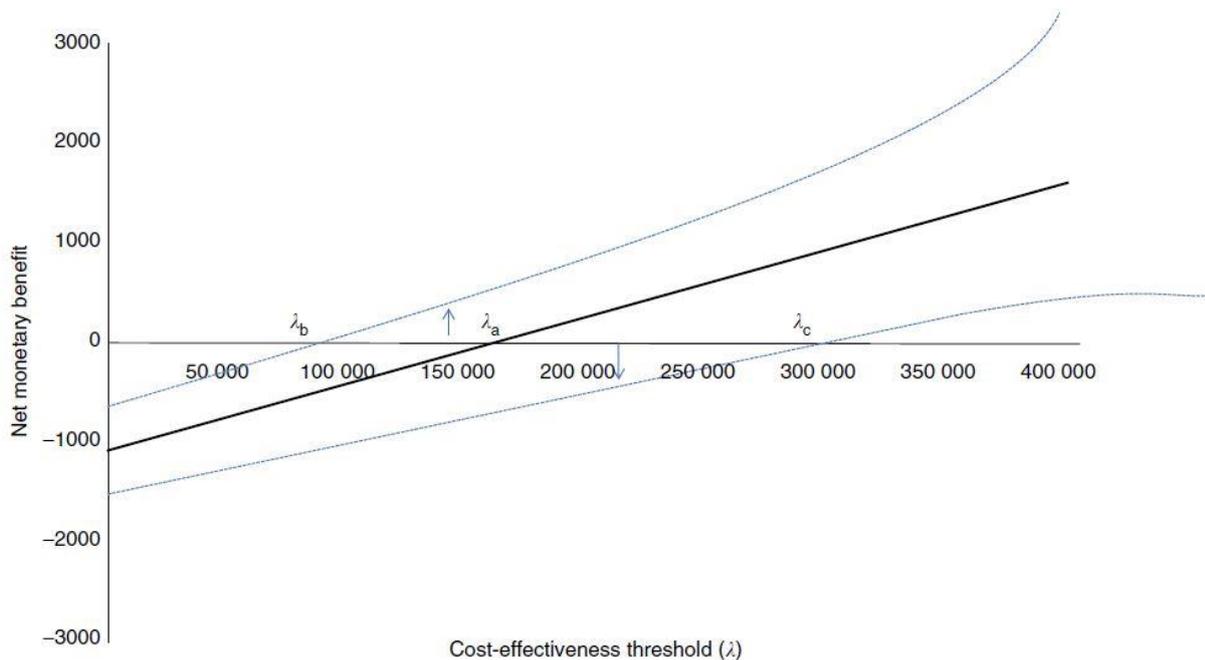
$$\widehat{BMND} \sim N \left( BMND ; \sqrt{\lambda^2 V(\Delta \bar{E}) + V(\Delta \bar{C}) - 2\lambda cov(\Delta \bar{E}, \Delta \bar{C})} \right)$$

L'intervalle de confiance peut ainsi être estimé de la manière suivante :

$$\widehat{BMND} \pm z_{1-\alpha/2} \sqrt{V(\Delta \widehat{BMN})}$$

,  $z_{1-\alpha/2}$  étant le quantile d'ordre  $1 - \alpha/2$  de la loi normale centrée réduite.

Le bénéfice monétaire net différentiel peut être estimé pour différentes valeurs de l'effort socialement acceptable.



Lorsque  $\lambda = 0$ , le bénéfice monétaire net différentiel mesure la différence de coût qui existe entre les deux stratégies qui font l'objet de la comparaison lorsque la première est moins onéreuse que la seconde.

Le bénéfice monétaire net différentiel coupe l'axe des abscisses au point  $\lambda_a = RDCR$ . En effet, un bénéfice monétaire net différentiel nul signifie que les bénéfices monétaires nets des deux interventions sont égaux. Cela représente également le seuil à partir duquel la nouvelle intervention devient plus efficace que son comparateur ce qui correspond au RDCR ( $\Delta C - \Delta E \cdot \lambda_a = 0 \Leftrightarrow \lambda_a = \frac{\Delta C}{\Delta E}$ ).

L'intervalle de confiance du RDCR peut également être estimé à partir de ce graphique. Cet intervalle de confiance correspond exactement à l'intervalle de confiance de Fieller présenté précédemment.

Pour des valeurs de l'effort socialement acceptable supérieures à  $\lambda_a$ , la nouvelle intervention doit être adoptée dans la mesure où le  $BMND > 0$  ce qui signifie que les gains de santé monétarisés de la nouvelle intervention sont supérieurs aux gains de santé monétarisés de la seconde. Pour des valeurs inférieures à  $\lambda_b$ , la décision de rejeter la nouvelle intervention n'est entachée d'aucune incertitude : Cette intervention n'est pas efficace par rapport de l'ancienne. Il en va de même, pour les valeurs supérieures à  $\lambda_c$ . Au-delà de  $\lambda_c$  la décision est dépourvue de toute ambiguïté : la nouvelle intervention est coût efficace. Enfin, pour des valeurs comprises entre  $\lambda_b$  et  $\lambda_c$ , la décision prise demeure incertaine.

Afin de caractériser au mieux l'incertitude qui entoure l'estimation du BMND, un bootstrap non paramétrique peut être mis en œuvre à partir des données individuelles. Les mêmes étapes que celles présentées précédemment sont réalisées. Au décours de chaque tirage aléatoire obtenu par ré-échantillonnage effectué avec remise, le bénéfice monétaire net de chaque stratégie et le bénéfice monétaire net différentiel correspondant, sont calculés pour une valeur donnée de  $\lambda$ . À partir de cela, une courbe illustrant la probabilité qu'une stratégie rapporte un bénéfice monétaire net différentiel positif par rapport à une autre ou par rapport à toutes les autres peut être calculée pour les différents niveaux de l'effort financièrement acceptable. La courbe d'acceptabilité ainsi obtenue est identique à celle obtenue à partir des RDCR. En parallèle, le bootstrap non paramétrique permet également d'identifier la stratégie qui maximise le bénéfice monétaire net au décours des tirages aléatoires effectués pour chaque valeur de  $\lambda$ . Dans ce cas-là, la courbe d'acceptabilité du BMND obtenue est identique à celle obtenue à partir des répliquations bootstrap pour le RDCR et le BMN.

La valeur de l'effort socialement acceptable ( $\lambda$ ) pour un bénéfice net différentiel déterminer la valeur que l'on est prêt à investir en plus par rapport à une situation de référence pour gagner de la santé.

Pour un bénéfice net en valeur absolue,  $\lambda$  représente le niveau d'investissement que l'on est prêt à réaliser pour qu'une stratégie soit rentable c'est-à-dire que les recettes en termes de santé s'égalisent au niveau des dépenses.

#### 3.5.2.4 Estimation du bénéfice net différentiel par analyse de régression multivariée

Cette approche utilise la nature linéaire de la statistique du bénéfice monétaire net pour mettre en œuvre une régression pour estimer l'efficacité d'une nouvelle intervention (Hoch et al., 2002; Hoch and Dewa, 2014).

Dans un premier temps, une régression linéaire sur les coûts et une régression linéaire sur les effets peuvent être réalisées afin d'estimer les coûts différentiels et les effets différentiels :

$$C_i = \eta_0 + \eta_1 t_i + \theta_i$$

$$E_i = \xi_0 + \xi_1 t_i + o_i$$

avec,  $t$  la variable dichotomique valant 0 pour le groupe contrôle et 1 pour le groupe traitement.

Les estimations de  $\eta_1$  et  $\xi_1$  sont les meilleurs estimateurs linéaires non biaisés de  $\Delta C$  et  $\Delta E$  respectivement.

Dans un second temps, le bénéfice monétaire net est estimé pour chaque observation :

$$BMN_i = \lambda \cdot E_i - C_i$$

où,  $E_i$  et  $C_i$  sont les effets et les coûts observés pour chaque observation  $i$ .

Un modèle linéaire peut ainsi être construit pour chaque observation :

$$(Model\ 1) \quad BMN_i = \alpha + \delta t_i + \varepsilon_i$$

avec,  $\alpha$  la constante du modèle,  $t$  la variable dichotomique valant 0 pour le groupe contrôle et 1 pour le groupe traitement et  $\varepsilon$  le terme d'erreur aléatoire.

Le coefficient de régression  $\delta$  sur la variable dichotomique permet d'estimer le bénéfice monétaire net différentiel,  $\widehat{\Delta BMN} = \widehat{BMN}_T - \widehat{BMN}_C$ . L'estimation se fait par la méthode des moindres carrés ordinaires ce qui signifie que l'estimateur de  $\delta$  est le meilleur estimateur linéaire non biaisé du bénéfice monétaire net. L'erreur standard de ce coefficient est le même que celui calculé avec l'approche standard du bénéfice monétaire net. L'intervalle de confiance de l'estimateur  $\delta$  donne l'intervalle de confiance du bénéfice monétaire net.

Si l'estimation de  $\delta > 0$ , cela signifie que la nouvelle intervention est coût efficace ou efficiente. Cela vient du fait que  $\delta = \lambda \cdot \overline{\Delta E} - \overline{\Delta C}$ . Le caractère linéaire du BMN permet d'estimer  $\delta$  comme  $\delta = \lambda \cdot \xi_1 - \eta_1$ . Le ratio coût-efficacité peut également être estimé comme le ratio entre les estimateurs  $\eta_1$  et  $\xi_1$ . Cependant, l'intervalle de confiance des estimateurs  $\eta_1$  et  $\xi_1$  ne donne pas l'intervalle de confiance du RDCR dans la mesure où il n'y a pas de prise en compte de la corrélation entre les coûts et les effets.

De plus, les résultats de ces régressions peuvent être utilisés pour obtenir une courbe d'acceptabilité. En effet, la  $p$ -value ( $p$ ) de l'estimateur du coefficient  $\delta$  provient du test statistique ( $H_0 : \delta > 0$ ). La courbe d'acceptabilité est obtenue en représentant  $1 - p/2$  (ou  $p/2$  si  $\delta < 0$ ) sur l'axe des ordonnées et  $\lambda$  sur l'axe des abscisses.

Le principal avantage de cette approche par régression est la possibilité d'ajouter des variables exogènes explicatives afin d'étudier leur influence sur l'efficacité du traitement.

$$(Model\ 2) \quad BMN_i = \alpha + \sum_{j=1}^p \beta_j x_{ij} + \delta t_i + \varepsilon_i$$

avec,  $p$  variables explicatives.

Comme précédemment, le coefficient  $\delta$  donne le bénéfice monétaire net différentiel et par conséquent l'efficacité de la nouvelle intervention contrôlée par les variables exogènes explicatives.

L'utilisation du modèle 2 s'avère très utile dans le cadre d'essai clinique non randomisé afin de prendre en compte les différences dans les caractéristiques de bases de deux groupes. Cependant, l'ajout de variables exogènes lors de la régression sur le bénéfice monétaire net dans le cadre d'un essai clinique randomisé peut être un avantage afin de prendre en compte la variation du bénéfice monétaire entre les groupes.

Il est également possible d'ajouter des interactions entre la variable de traitement dichotomique  $t$  et les variables exogènes explicatives.

$$(Model\ 3) \quad BMN_i = \alpha + \sum_{j=1}^p \beta_j x_{ij} + \delta t_i + t_i \sum_{j=1}^p \gamma_j x_{ij} + \varepsilon_i$$

L'ampleur et la significativité des coefficients de l'interaction entre les covariables et la variable de traitement dichotomique montrent comment l'efficacité du traitement peut varier.

L'estimation du bénéfice monétaire net à partir de ces régressions en utilisant différentes valeurs pour l'effort socialement acceptable  $\lambda$ , permet de jauger comment les conclusions d'efficacité sont sensibles à l'hypothèse de  $\lambda$ .

La méthode de régression du bénéfice monétaire net permet d'utiliser les techniques robustes de régression pour produire des meilleures estimations de l'efficacité (estimateur non biaisé du BMN par les MCO), mais aussi de caractériser l'incertitude avec les intervalles de confiance et les  $p$ -value pour construire la courbe d'acceptabilité.

### 3.5.3 Lien entre courbe d'acceptabilité et bénéfice monétaire net

Il est important de noter qu'une alternative avec la plus grande probabilité d'être efficace n'est pas forcément l'alternative optimale (dont le bénéfice monétaire net est supérieur à tous les autres).

Cela peut être montré par l'exemple suivant (Claxton, 2008):

How things could turn out	Net health benefit			Best we could do if we knew
	treatment A	treatment B	best choice	
Possibility 1	10	14	B	14
Possibility 2	12	11	A	12
Possibility 3	11	16	B	16
Possibility 4	15	14	A	15
Possibility 5	12	10	A	12
<b>Average</b>	<b>12</b>	<b>13</b>		<b>13.8</b>

Le traitement B a le BMN le plus élevé en pied de bilan (13€ vs 12€), mais sa probabilité d'être efficace est de seulement 0.4 (2 cas / 5). Cette probabilité est inférieure à la probabilité que le traitement A soit efficace qui est de 0.6 (3 cas / 5). En d'autres termes, le nombre de fois où un traitement présente un bénéfice net supérieur à son comparateur peut être plus grand que le nombre de fois où un traitement est déclaré plus efficace qu'un autre.

La raison principale de ce résultat contre-intuitif est la suivante : lorsque la probabilité que le traitement B soit efficient par rapport au traitement A est faible (0,4), la différence moyenne du bénéfice net entre les deux traitements est supérieure  $[(4+5) / 2] = 4,5$  à celle qui est observée  $(1+1+2/3=1,3)$  lorsque la probabilité d'efficacité du traitement A par rapport à B, est forte (0,6). Lorsque la probabilité de B d'être efficient par rapport à A est faible, les BMND de B par rapport à A sont plus élevés que les BMND de A vis-à-vis de B lorsque la probabilité d'efficacité de A par rapport à B est élevée  $[(1+1+2) / 3 = 1,3]$  : c'est donc B qui est le traitement optimal

La probabilité qu'un traitement soit optimal c'est-à-dire qu'il rapporte un bénéfice supérieur à tous les autres peut être différente de celle qu'il soit efficient. Il est important de souligner que la maximisation du bénéfice monétaire net est le seul critère qui doit guider la prise de décision. La probabilité d'être efficient permet de caractériser l'incertitude, mais n'offre aucun critère de choix clair pour l'action.

Présenter une courbe d'acceptabilité seule n'est pas suffisant. Il est important de déterminer quelle est l'alternative optimale qui est meilleure que toutes les autres et la probabilité qui lui est associée. La maximisation de l'état de santé de la population doit donc être effectuée en deux temps. Une fois que le traitement maximisant le gain net en santé estimé en valeur () a été identifié pour chaque niveau de  $\lambda$  sur l'axe des x, les probabilités que ce traitement soit efficient peuvent alors être lues sur l'axe des y. Les probabilités que les stratégies soient efficientes se confondent avec les différentes proportions de cas gagnants qui maximisent simultanément la contre-valeur monétaire des gains nets de santé pour les différents niveaux d'efforts financiers socialement acceptables. Son complément correspond à la probabilité de prendre une mauvaise décision. Les conclusions de l'étude sont alors parfaitement claires. Le responsable de santé sait pour les différentes gammes des dépenses qui peuvent être envisagées, quel est le meilleur produit disponible dans l'indication. Il n'est plus confronté, quand il doit prendre une décision à la crainte de prendre la mauvaise, comme il l'était avec les courbes d'acceptabilité qui se révèle totalement anxiogène pour le décideur.

## 4 Résultats

### 4.1 Description de la population

L'étude s'est déroulée entre 2010 et 2016. Au total, 904 patients ont été inclus et 843 patients ont été retenus pour définir l'ensemble d'analyse intégrale (Full Analysis Set, FAS) à partir des données cliniques. Le terme ensemble d'analyse intégrale désigne l'ensemble d'analyse qui est le plus complet possible et qui se rapproche le plus d'une analyse en intention de traiter stricte.

Parmi 843 patients les patients inclus dans l'analyse, 425 sont dans le groupe contrôle où le dispositif INVOS™ n'a pas été utilisé et 418 sont dans le groupe expérimental c'est-à-dire où le dispositif INVOS™ a été utilisé. La répartition entre les deux bras de randomisation est équilibrée.

Tableau 2 : Répartition de la population FAS selon le groupe de randomisation

	INVOS		Total
	Aveugle	Utilisé	
# Patients	425	418	843
%	50,42	49,58	100

Les caractéristiques sociodémographiques des patients sont présentées dans le Tableau 3. Dans la population FAS, les femmes sont moins représentées que les hommes avec 207 versus 636. Cependant l'équilibre entre les deux groupes de randomisation est maintenu. Il n'y a pas de différence significative d'effectifs entre les deux groupes de randomisation selon le sexe.

L'âge moyen des patients de la population FAS est de 70-71 ans. L'âge des patients est un paramètre assez important dans la mesure où l'âge peut influencer le fardeau de la maladie pour les aidants familiaux, mais aussi sur la récupération du patient après l'opération. L'âge moyen des patients dans le groupe contrôle (INVOS™ Aveugle) est de 72 ans alors qu'il est 70 ans dans le groupe expérimental (INVOS™ Utilisé). Cette différence d'âge est significative ( $p = 0.005$ ). Les deux groupes de randomisation ne sont donc pas comparables vis-à-vis de l'âge.

Le niveau scolaire des patients de la population FAS est comparable entre les deux groupes de randomisation. Les patients ayant un CEP ou équivalent sont 354 (175 dans le groupe INVOS™ Aveugle et 179 dans le groupe INVOS™ Utilisé), 248 patients ont un bac ou plus et 213 ont un niveau scolaire sans CEP.

Concernant les facteurs de risques, aucune différence significative entre les deux groupes de randomisation n'a été identifiée. Pratiquement 72% des patients ont un antécédent de diabète, 38% ont un antécédent de cholestérol et seulement 12% ont un antécédent d'AVC.

Globalement, la randomisation a été bien menée. Les deux groupes de randomisation sont comparables.

Tableau 3 : Caractéristique sociodémographique de la population FAS

	INVOS™				Total	Chi-2 square
	Aveugle		Utilisé			
	N	%	N	%		
Femme	112	54,11	95	45,89	207	0,22
Homme	313	49,21	323	50,79	636	
Total	425	50,42	418	49,58	843	

Âge	71,71		69,91		70,82	0,005*
Scolaire sans CEP	114	53,52	99	46,48	213	0,51
CEP ou Équivalent (sans BAC)	175	49,44	179	50,56	354	
BAC ou plus	120	48,39	128	51,61	248	
Total	409	50,18	406	49,82	815	
AVC	45	44,55	56	55,45	101	0,21
Diabète	310	51,07	297	48,93	607	0,54
Cholestérol	172	53,09	152	46,91	324	0,22

## 4.2 Mapping

Le *mapping* du SF-36 à l'EQ-5D-3L permet d'obtenir le score global d'utilité de l'EQ-5D-3L à partir des réponses au questionnaire SF-36 qui est plus apte à rendre compte de l'état de santé ressenti par les patients.

Dans un premier temps, il était indispensable de vérifier que les deux échantillons, apprentissage et test, créés présentent les mêmes caractéristiques en ce qui concerne les 8 dimensions du SF-36, le score global d'utilité EQ-5D-3L et les caractéristiques des patients (Annexe D – Mapping). L'équilibre des caractéristiques entre les deux échantillons est bien respecté. Les scores des 8 dimensions sont sensiblement les mêmes entre les deux échantillons. Le score de la dimension rôle physique est le plus faible des scores enregistrés dans chacune des dimensions. À l'opposé, le score « fonction sociale » est celui qui est le plus élevé de toutes les dimensions.

### 4.2.1 La construction des modèles

Pour chacune des régressions effectuées, le test de Wald est significatif c'est-à-dire que le modèle testé est plus pertinent que le modèle constant (Tableau 4). De plus, les hypothèses de la régression sont vérifiées. La dimension Anxiété/Inquiétude est celle qui a le plus fort coefficient de détermination ( $R^2$ ) alors que la dimension des Soins autonomes/Autonomie est celle qui a le plus faible. En se basant sur le critère de l'AIC, le modèle choisi a toujours un AIC inférieur au modèle complet ce qui conforte l'amélioration de la qualité d'ajustement du modèle pour chaque dimension.

Tableau 4 : Critère de choix pour la sélection des variables lors de la construction du modèle retenu par dimension

Critère de choix	Dimensions de l'EQ-5D-3L										Score d'utilité	
	Mobilité		Autonomie		Activités quotidiennes		Douleur		Anxiété/Inquiétude		Complet	Choisi
	Complet	Choisi	Complet	Choisi	Complet	Choisi	Complet	Choisi	Complet	Choisi		
AIC	1049	878	518	296	1247	1241	1360	1359	1356	1206	-	-
R <sup>2</sup>	0,51	0,39	0,280	0,170	0,310	0,320	0,430	0,440	0,560	0,480	0,670	0,660
Test de vraisemblance	738*	521*	348*	193*	396*	398*	600*	602*	875*	689*	-	-

\* p-value < 0,05

Désormais, la comparaison de la significativité des variables présentes dans chaque modèle est possible. Pour un souci de place, uniquement les résultats des régressions avec les 8 dimensions du SF-36 comme variables explicatives seront présentés (Tableau 5). Les résultats indiquent quelles sont les dimensions du SF-36 qui sont les plus reliées à certaines dimensions du EQ-5D-3L. Cela se traduit par une forte significativité. Par exemple dans les modèles complets :

- La dimension BP du SF-36 est reliée significativement à la dimension de la douleur de l'EQ-5D-3L, mais elle ne l'ait pas par rapport à la dimension anxiété/inquiétude de l'EQ-5D-3L.

- De même la dimension MH est reliée significativement à la dimension anxiété/inquiétude de l'EQ-5D-3L alors qu'elle ne l'est pas vis-à-vis de la dimension sur la mobilité.

De plus, certaines dimensions du SF-36 ne sont pas conservées dans le modèle choisi. Ce sont souvent des variables qui ne sont pas du tout corrélées l'une à l'autre, par exemple la dimension RE du SF-36 n'est pas retenue dans le modèle sur la dimension sur l'autonomie de l'EQ-5D-3L. En effet, les différentes difficultés rencontrées vis-à-vis de l'état émotionnel telles que la limitation du temps passé au travail du patient peuvent ne pas affecter les activités courantes du patient c'est-à-dire les difficultés à effectuer les activités du quotidien. Les deux dimensions du SF-36, PF et GH, sont les dimensions qui sont conservées pour toutes les dimensions de l'EQ-5D-3L et sont toujours (sauf pour la dimension Autonomie pour GH) significatives. Ces deux dimensions sont les dimensions les plus générales sur l'état de santé du patient.

Tableau 5 : Évolution de la significativité des variables entre les modèles et les dimensions

Dimensions du SF-36	Dimensions de l'EQ-5D-3L											
	Mobilité		Autonomie		Activités courantes		Douleur		Anxiété/Inquiétude		Score global	
	Complet	Choisi	Complet	Choisi	Complet	Choisi	Complet	Choisi	Complet	Choisi	Complet	Choisi
PF - Fonctions physiques	<,0001	<,0001	<,0001	<,0001	<,0001	<,0001	0,0867	0,0323	0,001	0,0005	<,0001	<,0001
RP - Limitations dues à l'état physique	0,3531	-	0,5791	-	0,0002	<,0001	0,1872	-	0,0788	-	0,896	-
RE - Limitations dues à l'état psychique	0,1272	0,0224	0,3615	-	0,3339	-	0,9688	-	0,0295	-	0,7018	-
VT - Vitalité	0,7434	-	0,7694	-	0,0339	-	0,4922	-	0,3924	-	0,7045	-
MH - Santé psychique	0,69	-	0,5751	-	0,369	-	0,184	-	<,0001	<,0001	<,0001	<,0001
SF - Vie et relations avec les autres	0,3704	-	0,0111	0,0001	0,0099	0,0019	0,0004	0,0007	0,0066	0,0012	0,0069	0,0052
BP - Douleurs physiques	<,0001	<,0001	0,3725	-	<,0001	<,0001	<,0001	<,0001	0,8155	-	<,0001	<,0001
GH - Santé Générale	0,0037	0,0066	0,4145	-	0,0017	0,0002	0,0003	<,0001	0,0001	<,0001	0,0001	<,0001

#### 4.2.2 La comparaison des différents modèles

Une fois que tous les modèles ont été construits, la phase de validation se met en place sur l'échantillon test. La comparaison entre les niveaux actuels et les niveaux prédits pour chaque dimension de l'EQ-5D-3L et pour les deux types des variables explicatives est disponible. Tout d'abord, le nombre de réponses du niveau de l'EQ-5D-3L est très faible. Il est intéressant de remarquer que les deux modèles sont globalement bons considérant les différents taux de bien classés. Aucun modèle ne semble être meilleur que l'autre dans l'estimation de toutes les dimensions.

Tableau 6 : Distribution entre les catégories observées et les catégories prédites selon les dimensions de l'EQ-5D

Dimensions de l'EQ-5D-3L	Catégorie actuelle (%)			Catégorie prédite			Corretement classé (%)
	1	2	3	1	2	3	
Utilisant les 36 questions du SF-36							
Mobilité	65,48	33,95	0,58	68,82	30,46	0,72	73,71
Autonomie	94,42	5,06	0,52	95,11	4,17	0,72	92,96
Activités quotidiennes	75,6	23,25	1,15	71,84	27,73	0,43	78,88
Douleur	25,55	69,16	5,29	27,59	63,79	8,62	68,97
Anxiété/ Inquiétude	55,7	58,32	5,98	57,33	37,5	5,17	69,89
Utilisant les 8 dimensions du SF-36							
Mobilité	65,48	33,95	0,58	65,95	33,76	0,29	74,43
Autonomie	94,42	5,06	0,52	95,11	4,45	0,43	89,94
Activités quotidiennes	75,6	23,25	1,15	74,57	24,57	0,86	77,59
Douleur	25,55	69,16	5,29	28,74	66,84	4,45	69,83
Anxiété/ Inquiétude	55,7	58,32	5,98	58,62	35,20	6,18	66,09

Le Tableau 7 ci-dessous montre la distribution du score d'utilité entre les différents *mappings* effectués en prenant en compte l'erreur quadratique moyenne et l'erreur moyenne absolue. Les deux modèles réalisés à partir d'une régression linéaire ont l'erreur quadratique moyenne la plus faible, ce qui est un bon

indicateur. Cependant, l'éventail des valeurs prises par le score global prédit n'est pas optimal puisqu'il n'y a pas de valeurs négatives dans le cadre du score global sur les dimensions et que sur ce même modèle, le score global d'utilité est supérieur au score maximum de pleine santé, 1. À côté de cela, les modèles construits à partir des régressions logistiques ont un score global d'utilité moyen supérieur au score global d'utilité observé. Ils ont également des MSE plus grandes que les autres modèles. L'éventail des valeurs quant à lui est plus réaliste dans la mesure où il prend des valeurs négatives et ne dépasse pas la valeur de pleine santé.

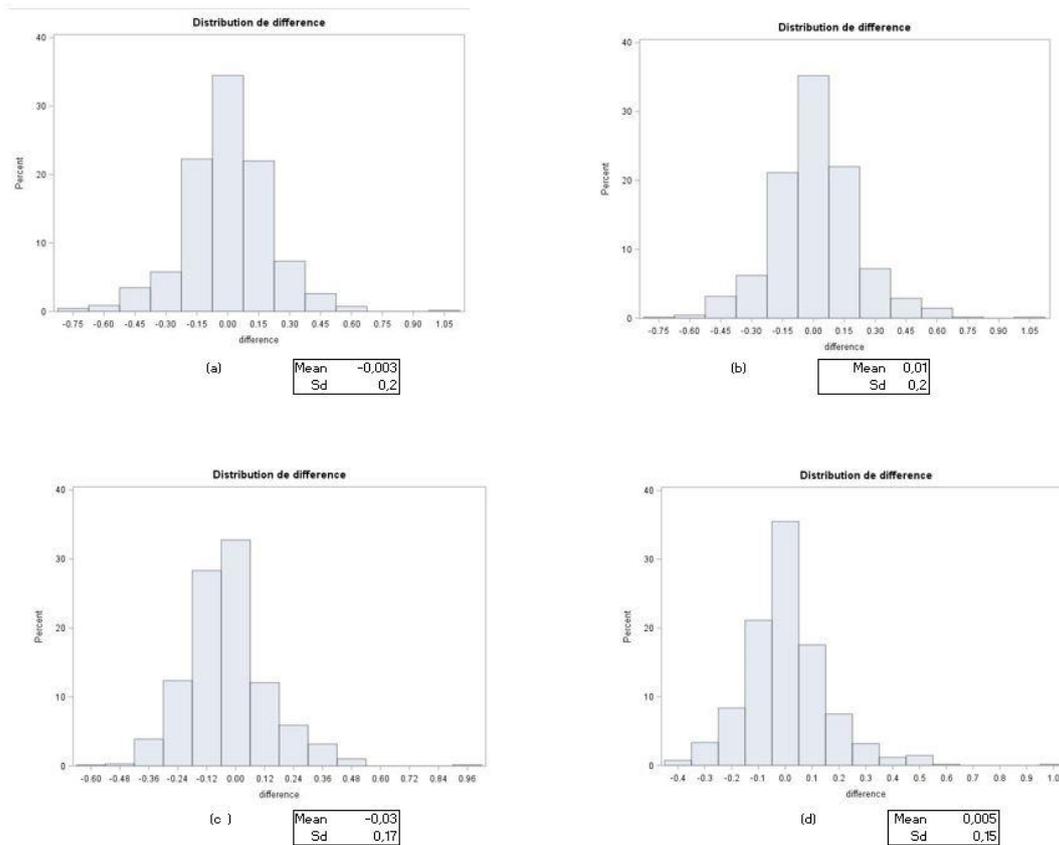
Tableau 7 : Comparaison de la distribution du score global prédit entre les différents mappings

	Moyenne	MSE(MAE)	Min	Max
Score global d'utilité observé EQ-5D-3L	0,7362		-0,377	1
Mapping sur les dimensions (binaire)	0,732	0,20(0,14)	-0,166	1
Mapping sur les dimensions (dimensions)	0,7464	0,20(0,14)	-0,199	1
Mapping sur le score global (binaire)	0,7017	0,17(0,13)	-0,051	0,994
Mapping sur le score global (dimensions)	0,741	0,15(0,11)	0,111	1,049

La distribution de la différence entre le score global prédit et le score global d'utilité observé pour chaque *mapping* effectué donne le même constat (Figure 3). Les deux modèles linéaires ont une différence moyenne de 0. Au contraire, le modèle multinomial utilisant toutes les questions du SF-36 possède la différence moyenne négative la plus importante. En moyenne, les modèles sont bons. Toutes les moyennes des différences sont proches de 0. Ainsi dans la très grande majorité des cas, les méthodes d'estimations sont concluantes.

Figure 3 : Distribution des différences (prédit moins observé) entre le score global d'utilité observé et le score global d'utilité prédit par les différentes approches de mapping avec a) modèle multinomial utilisant toutes les questions du SF-36, b)

modèle multinomial utilisant les 8 dimensions du SF-36, c) modèle linéaire utilisant toutes les questions du SF-36 et d) modèle linéaire utilisant les 8 dimensions du SF-36



Une autre manière de comparer les différents mappings mis en place est de voir comment évoluent les prédictions en fonction du niveau du score global (Tableau 8). Dans toutes les approches, les erreurs augmentent au fur et à mesure que le niveau du score global d'utilité diminue, en particulier en dessous du niveau d'utilité de 0,5. En effet, pour les niveaux des scores d'utilité en dessous de 0,5, les erreurs moyennes quadratiques augmentent fortement et particulièrement pour les scores d'utilité négatifs. Pour les approches linéaires et comme il a déjà été remarqué, il n'y a aucun score global d'utilité prédit inférieur à 0. En ce qui concerne les pourcentages de scores prédits dans chacun des niveaux du score global, les approches multinomiales sont plus proches des scores observés.

Tableau 8 : Comparaison des moyennes, des erreurs quadratiques moyennes et des erreurs absolues moyennes en fonction des mappings et de l'éventail des valeurs du score global

Eventail du score global	Score observé		Mapping sur les dimensions (binaire)			Mapping sur les dimensions (dimensions)			Mapping sur le score global (binaire)			Mapping sur le score global (dimensions)		
	n	%	n	%	MSE(MAE)	n	%	MSE(MAE)	n	%	MSE(MAE)	n	%	MSE(MAE)
<0	13	1,87	7	1,01	6,87 (1,47)	5	0,72	15,3 (2,08)	1	0,14	0,09 (0,09)			
0 - 0,249	29	4,17	43	6,18	3,30 (0,99)	27	3,88	3,44 (1,01)	23	3,30	4,03 (0,95)	8	1,19	8,27 (1,30)
0,25 - 0,499	80	11,49	84	12,07	1,24 (0,61)	92	13,22	1,06 (0,56)	71	10,20	1,31 (0,54)	85	12,69	0,91 (0,44)
0,5 - 0,699	105	15,09	97	13,94	0,95 (0,53)	104	14,94	0,94 (0,52)	189	27,16	0,49 (0,33)	157	23,43	0,49 (0,33)
0,7 - 0,799	174	25,00	150	21,55	0,57 (0,41)	145	20,83	0,66 (0,44)	171	24,57	0,53 (0,34)	136	20,30	0,56 (0,35)
0,8 - 0,899	135	19,40	168	24,14	0,72 (0,46)	160	22,99	0,61 (0,42)	160	22,99	0,57 (0,36)	153	22,84	0,51 (0,33)
0,9 - 1,00	160	22,99	147	21,12	0,59 (0,42)	163	23,42	0,59 (0,42)	81	11,64	1,12 (0,50)	131	19,00	0,58 (0,35)

Toutes les approches de *mapping* ont leurs forces et leurs faiblesses. En effet, même si la méthode par la régression linéaire est assez performante en termes d'erreurs quadratiques moyennes elle n'offre pas un éventail des valeurs du score global suffisant. La méthode par la régression multinomiale permet d'avoir un bon éventail des valeurs du score global, mais est moins performante en matière d'erreurs quadratiques moyennes. Cependant, il est plus important de pouvoir couvrir toutes les valeurs du score global. C'est pourquoi l'approche par la régression multinomiale est privilégiée. De plus, l'approche de

la régression multinomiale en prenant tous les items du SF-36 comme variables explicatives est la plus pertinente à la vue du pourcentage des catégories correctement classées.

### 4.3 Analyse descriptive de la population de l'ensemble intégral

La première analyse repose sur la population FAS comprenant 843 patients dont 425 dans le groupe INVOS™ Aveugle et 418 dans le groupe INVOS™ Utilisé (Figure 1).

Les analyses descriptives de la qualité de vie des patients et des consommations de soins des patients et des aidants ont été réalisées sur la population FAS.

#### 4.3.1 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été explorée à l'aide des deux questionnaires de qualité de vie EQ-5D et le SF-36 qui ont été remplis par les patients au cours de leurs visites de suivis (Inclusion ; J+30 ; J+120). La population FAS est composée de 843 patients. 5 058 questionnaires ont été analysés au total (843 patients trois visites deux questionnaires  $843 \times 3 \times 2 = 5\,058$ ). La méthode d'imputation multiple a été mise en place du fait de la présence de données manquantes sur les réponses aux deux questionnaires

##### Échelle de qualité de vie SF-36

Tous les patients n'ayant pas répondu aux différents questionnaires, 2 148 questionnaires SF-36 ont été analysés toutes visites confondues. Ces questionnaires correspondaient à 818 patients distincts, qui avaient répondu au moins à un questionnaire au cours d'une visite.

Pour l'échelle de qualité de vie SF-36, les scores dans chacune des dimensions et pour chaque visite ont été comparés dans un premier temps entre les deux bras de randomisation (Tableau 9). Un test de Wilcoxon-Mann-Whitney a été réalisé afin de tester une différence significative entre les deux groupes de randomisation.

De manière générale, les scores psychométriques du groupe contrôle sont plus élevés que les scores psychométriques du groupe expérimental.

Une différence significative entre les deux bras de randomisation a été trouvée pour la dimension de Santé mentale, quelle que soit la visite. En effet, la qualité de vie des patients dans le groupe INVOS™ Aveugle est autour de 92 et autour de 86 dans le groupe INVOS™ Utilisé. Les patients du groupe contrôle ont une meilleure santé mentale que les patients du groupe expérimental.

Des différences significatives ont été relevées sur la dimension douleur physique et limitations des rôles sociaux liés à la santé mentale lors de la visite J+30. Lors de la visite J+120, les scores psychométriques des patients du groupe contrôle sont significativement supérieurs aux scores des patients du groupe expérimental (81.58 vs. 77.17).

Tableau 9 : Score de qualité de vie du SF-36 par dimensions, visites et groupe de traitement de la population FAS

Dimension	Visite	INVOS™ (moyenne±Ecart-type)		Wilcoxon-Mann-Whitney test bilatéral (p-value)
		Aveugle	Utilisé	
PCS PF - Fonctionnement physique	Inclusion	73,30 ± 24,51	72,54 ± 24,19	0,5230
	J+30	71,71 ± 24,98	68,63 ± 25,69	0,0899
	J+120	74,42 ± 24,14	72,88 ± 23,48	0,2398
	Inclusion	51,95 ± 39,95	54,05 ± 39,70	0,4630

	RP - Limitations liées à la santé physique	J+30	42,44 ± 38,51	39,05 ± 39,49	0,2167
		J+120	50,82 ± 40,04	47,70 ± 40,91	0,2622
	BP - Douleur physique	Inclusion	74,40 ± 28,31	72,05 ± 28,75	0,2321
		J+30	71,42 ± 25,56	66,41 ± 28,73	<b>0,0348</b>
		J+120	71,61 ± 26,98	68,93 ± 28,92	0,4230
		GH - Santé générale	Inclusion	58,20 ± 19,56	56,65 ± 20,71
	J+30		58,25 ± 19,81	55,93 ± 21,34	0,2091
		J+120	58,39 ± 20,10	56,50 ± 20,97	0,2165
		VT - Vitalité	Inclusion	45,28 ± 19,03	44,39 ± 17,90
	J+30		42,26 ± 18,71	39,75 ± 18,98	0,0817
	J+120		45,91 ± 17,65	45,22 ± 17,08	0,6814
	MH - Santé mentale	Inclusion	91,45 ± 24,40	86,37 ± 26,68	<b>0,0107</b>
J+30		93,13 ± 25,16	85,82 ± 27,14	<b>0,0003</b>	
J+120		93,59 ± 24,26	88,80 ± 26,32	<b>0,0270</b>	
RE - Limitations liées à la santé mentale	Inclusion	66,32 ± 42,23	60,86 ± 43,71	0,1141	
	J+30	59,83 ± 41,62	52,10 ± 43,35	<b>0,0232</b>	
	J+120	65,39 ± 40,80	61,69 ± 42,07	0,2733	
SF - Bien-être social	Inclusion	80,90 ± 22,49	78,24 ± 24,82	0,1729	
	J+30	76,40 ± 25,11	73,17 ± 25,46	0,0545	
	J+120	81,58 ± 22,76	77,17 ± 23,72	<b>0,0080</b>	

Dans un second temps, des tests de rang signé de Wilcoxon ont été réalisés pour voir s'il y a une différence significative pouvant être relevée sur les scores psychométriques entre les visites dans chaque groupe de randomisation. Pour cela, trois différences ont été calculées : la différence entre le score psychométrique de la visite J+30 et le score psychométrique de la visite Inclusion ; la différence entre le score psychométrique de la visite J+120 et le score psychométrique de la visite J+30 ; et la différence entre le score psychométrique de la visite J+120 et le score d'utilité de la visite Inclusion.

De manière générale, la différence entre la visite J+30 et la visite d'inclusion est négative c'est-à-dire que le score psychométrique de la visite J+30 est inférieur au score psychométrique de la visite Inclusion. La différence entre la visite J+120 et la visite J+30 est positive donc le score psychométrique de la visite J+120 est supérieur au score psychométrique de la visite J+30. Enfin, la différence entre la visite J+120 et la visite Inclusion est négative ce qui signifie que le score psychométrique de la visite J+120 est inférieur au score psychométrique de la visite Inclusion.

Aucune différence significative n'a été constatée entre les visites pour la dimension santé mentale. En effet, les différences des scores psychométriques ne sont jamais supérieures à 1 en valeur absolue. Les scores psychométriques de cette dimension ne varient pas entre les trois visites.

Pour les dimensions Fonctionnement Physique, Limitations des rôles sociaux liées à la santé physique, Vitalité, Limitations rôles sociaux liés à la santé mentale et Bien-être social, une différence significative est identifiée entre la visite J+30 et Inclusion et entre la visite J+120 et J+30 quel que soit le bras de randomisation. Cependant, aucune différence significative n'est identifiée entre la visite J+120 et l'inclusion.

Tableau 10 : Différences des scores psychométriques entre les visites pour chaque groupe et par dimensions de la population FAS

	Différence entre les visites	Bras de traitement	Moyenne de différence	Écart-type	Wilcoxon signed rank sum test (p-value)
PF - Fonctionnement physique	J+30 - Inclusion	INVOS™ Aveugle	-3,64	17,15	<b>&lt;0,0001</b>
		INVOS™ Utilisé	4,16	16,77	<b>&lt;0,0001</b>
	J+120 - J+30	INVOS™ Aveugle	2,52	16,14	<b>0,0096</b>
		INVOS™ Utilisé	2,31	16,38	<b>0,0576</b>
	J+120 - Inclusion	INVOS™ Aveugle	-1,06	18,08	0,1448
		INVOS™ Utilisé	-0,94	16,55	0,1028
RP - Limitations liées à la santé physique	J+30 - Inclusion	INVOS™ Aveugle	-9,03	39,58	<b>0,0005</b>
		INVOS™ Utilisé	-15,35	41,84	<b>&lt;0,0001</b>
	J+120 - J+30	INVOS™ Aveugle	9,49	39,83	<b>0,0003</b>
		INVOS™ Utilisé	8,52	38,11	<b>0,0004</b>
	J+120 - Inclusion	INVOS™ Aveugle	-0,20	39,38	0,9479
		INVOS™ Utilisé	-6,25	38,53	<b>0,0133</b>
BP - Douleur physique	J+30 - Inclusion	INVOS™ Aveugle	-4,30	26,96	<b>0,0054</b>
		INVOS™ Utilisé	-5,53	27,82	<b>0,0019</b>
	J+120 - J+30	INVOS™ Aveugle	0,72	27,25	0,7489
		INVOS™ Utilisé	1,29	27,63	0,4115
	J+120 - Inclusion	INVOS™ Aveugle	-3,06	26,01	<b>0,0150</b>
		INVOS™ Utilisé	-3,61	25,08	<b>0,0169</b>
GH - Santé générale	J+30 - Inclusion	INVOS™ Aveugle	-0,83	15,76	0,8260
		INVOS™ Utilisé	-0,69	13,99	0,4099
	J+120 - J+30	INVOS™ Aveugle	-0,19	14,69	0,8595
		INVOS™ Utilisé	-0,30	14,33	0,9206
	J+120 - Inclusion	INVOS™ Aveugle	-0,79	15,53	0,7400
		INVOS™ Utilisé	-0,29	15,55	0,7624
VT - Vitalité	J+30 - Inclusion	INVOS™ Aveugle	-4,67	16,70	<b>&lt;0,0001</b>
		INVOS™ Utilisé	-5,09	16,64	<b>&lt;0,0001</b>
	J+120 - J+30	INVOS™ Aveugle	3,39	15,31	<b>0,0002</b>
		INVOS™ Utilisé	3,93	14,43	<b>&lt;0,0001</b>
	J+120 - Inclusion	INVOS™ Aveugle	-1,39	15,32	0,0899
		INVOS™ Utilisé	0,65	14,96	0,7951
MH - Santé	J+30 - Inclusion	INVOS™ Aveugle	0,60	20,61	0,5848
		INVOS™ Utilisé	-1,07	22,16	0,7909
		INVOS™ Aveugle	-0,62	18,97	0,2042

	J+120 - J+30	INVOS™ Utilisé	1,11	21,59	0,3217
	J+120 - Inclusion	INVOS™ Aveugle INVOS™ Utilisé	0,62 1,82	21,24 24,35	0,4475 <b>0,0412</b>
RE - Limitations liées à la santé mentale	J+30 - Inclusion	INVOS™ Aveugle INVOS™ Utilisé	-8,28 -8,03	40,23 46,05	<b>0,0002</b> <b>0,0014</b>
	J+120 - J+30	INVOS™ Aveugle INVOS™ Utilisé	5,19 8,24	42,12 43,79	<b>0,0268</b> <b>0,0024</b>
	J+120 - Inclusion	INVOS™ Aveugle INVOS™ Utilisé	-5,06 2,55	40,69 45,65	<b>0,0375</b> 0,5620
	J+30 - Inclusion	INVOS™ Aveugle INVOS™ Utilisé	-5,59 -5,94	25,76 24,62	<b>0,0001</b> <b>&lt;0,0001</b>
	J+120 - J+30	INVOS™ Aveugle INVOS™ Utilisé	4,88 2,92	22,12 23,56	<b>0,0001</b> <b>0,0432</b>
SF - Bien-être social	J+120 - Inclusion	INVOS™ Aveugle INVOS™ Utilisé	0,69 -1,61	22,61 23,56	0,6263 0,2028

### Échelle de qualité de vie EQ-5D-3L

Concernant l'échelle de qualité de vie EQ-5D, 2 107 questionnaires ont été remplis ce qui correspondait à 810 patients distincts avec au moins un questionnaire. Pour chaque questionnaire, les profils du patient caractérisant ses réponses dans les 5 dimensions ont été identifiés. Puis pour chaque profil identifié, le score d'utilité correspondant a été calculé avec la matrice des coefficients de qualité de vie calculés par Julie Chevalier.

Pour l'étude du questionnaire EQ-5D-3L, une description des dimensions à chaque visite est présentée. Elle repose sur le pourcentage de patient ayant déclaré avoir un gêne dans cette dimension à chaque visite (Figure 4).

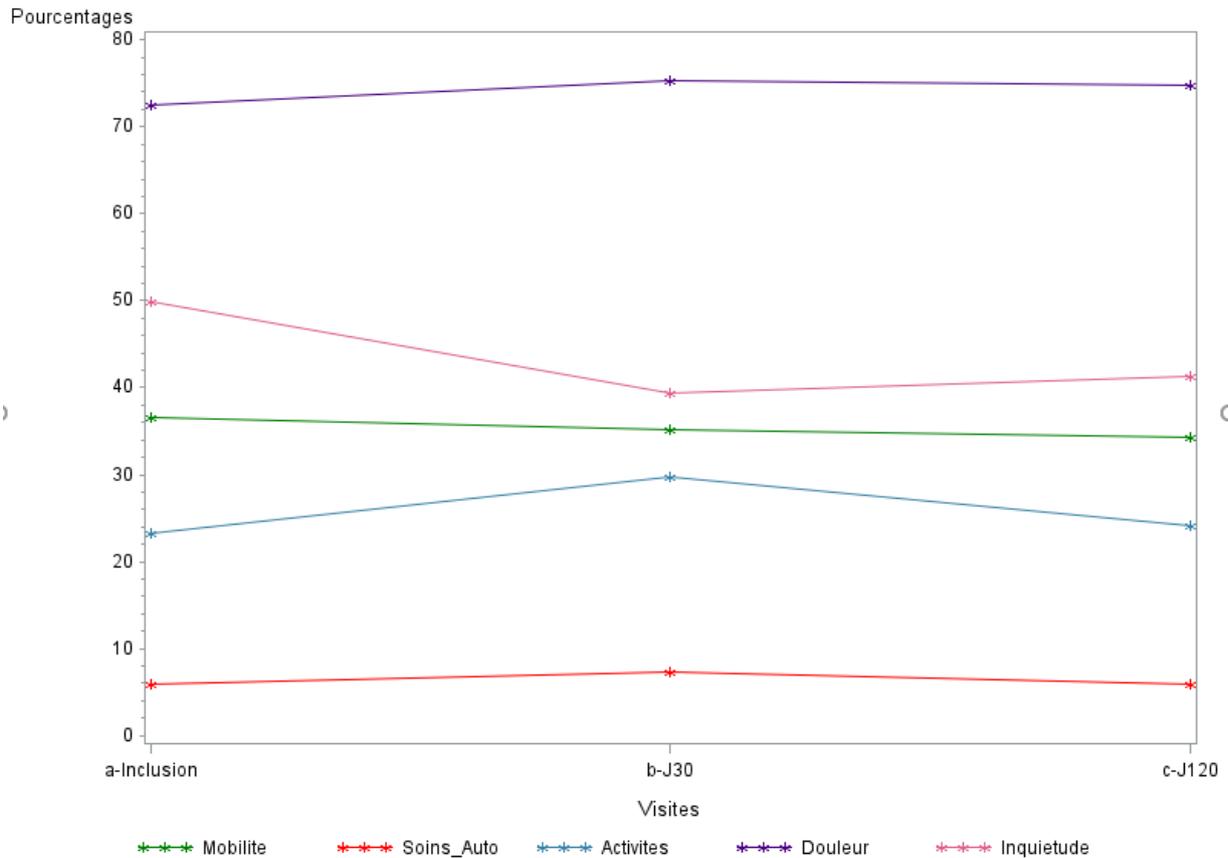
La dimension douleurs est celle qui pose le plus de problèmes aux patients, quelle que soit la visite puisqu'environ 75% des patients déclarent avoir des douleurs ou une gêne. De plus le nombre de patients déclarant ce problème a augmenté au fur et à mesure des visites.

La dimension Autonomie du patient est la dimension qui entraîne le moins de gêne pour patients puisque seulement 7% des patients déclarent ne pas pouvoir prendre soin d'eux-mêmes.

La dimension décrivant la mobilité du patient n'a pas été impactée, quelles que soient les visites au cours desquelles elle a été mesurée.

Le nombre de patients déclarant être anxieux ou déprimés a diminué entre la visite Inclusion et la visite J+30 passant de 50% à 40%.

Figure 4 : Pourcentage des dimensions posant problème aux patients par visite de la population FAS



Après que le score d'utilité associé au profil des patients dans les cinq dimensions de l'EQ-5D ait été effectué en utilisant la matrice de Julie Chevalier, une comparaison des scores d'utilité moyens entre les deux groupes de randomisation a été réalisée à l'aide du test de Wilcoxon-Mann-Whitney (Tableau 11).

Tout comme les scores psychométriques obtenus avec le questionnaire SF-36, les scores d'utilité du groupe INVOS™ Aveugle sont supérieurs aux scores d'utilité du groupe INVOS™ Utilisé. Cependant, quelle que soit la visite la différence des scores entre les deux groupes n'est pas significative.

Tableau 11 : Score d'utilité de l'EQ-5D par visite et par bras de randomisation de la population FAS

Dimension	Visite	INVOS™ (moyenne±Ecart-type)		Wilcoxon-Mann-Whitney test bilatéral (p-value)
		Aveugle	Utilisé	
Score d'utilité général	Inclusion	0,73 ± 0,24	0,71 ± 0,26	0,2482
	J+30	0,75 ± 0,24	0,71 ± 0,27	0,0856
	J+120	0,75 ± 0,24	0,73 ± 0,24	0,1940

Enfin après avoir regardé la différence des scores d'utilité entre les deux groupes de randomisation, la différence des scores d'utilité entre les visites dans chaque bras a été analysée.

Aucune différence significative entre les scores d'utilité des visites n'a été montrée, quel que soit le bras de randomisation.

Tableau 12 : Différence des scores d'utilité de l'EQ-5D entre les visites pour chaque groupe de randomisation de la population FAS

Différence entre les visites	Bras de traitement	Moyenne de différence	Écart-type	Wilcoxon signed rank sum test (p-value)
J+30 – Inclusion	INVOS™ Aveugle	-0,009	0,19	0,507
	INVOS™ Utilisé	-0,010	0,21	0,389
J+120 - J+30	INVOS™ Aveugle	0,007	0,19	0,222
	INVOS™ Utilisé	0,006	0,21	0,702
J+120 – Inclusion	INVOS™ Aveugle	0,000	0,21	0,267
	INVOS™ Utilisé	0,003	0,20	0,999

### 4.3.2 Consommations de ressources

Pour caractériser la consommation de ressources des patients, le fardeau de la maladie en termes de coûts globaux des patients et des aidants familiaux a été analysé. Dans un second temps, les consommations moyennes par poste de coûts et par visite pour les deux groupes de randomisation ont été calculées et testées afin d'identifier d'éventuelles différences significatives entre les deux groupes. Enfin, le niveau des consommations de soins en fonction des visites a été étudié afin de pouvoir repérer la présence de différences significatives.

Pour les patients, c'est la consommation d'actes d'imagerie est le poste budgétaire qui pèse le plus lourd dans la consommation de soins de ville totale (29%). Les services personnels et les analyses biologiques sont au contraire les postes qui pèsent le moins lourd dans la consommation de soins (7% et 8% respectivement).

Chez les aidants, la valorisation du temps qu'ils consacrent au patient en fait le poste le plus onéreux (87% de la consommation des aidants familiaux et sa valeur atteint 56% de la dépense totale extra hospitalière des patients et des aidants).

En prenant en compte uniquement les consommations de soins de ville, la consommation des aidants représente 65% de la dépense totale des soins de ville. Le poids des aidants est important lorsque l'on estime le coût de la maladie d'un point de vue collectif.

Tableau 13 : Consommations de soins de ville des patients et des aidants familiaux sur les 5 mois de suivis de la population FAS

		Somme	Moyenne	%	Écart-type
Patient	Généraliste	71 384,68 €	84,68 €	5,90%	68,36 €
	Spécialiste	57 522,91 €	68,24 €	4,75%	109,12 €
	Paramédicaux	58 655,93 €	69,58 €	4,84%	190,24 €
	Analyses biologiques	33 403,80 €	39,62 €	2,76%	63,64 €
	Actes d'imagerie	122 656,50 €	145,50 €	10,13%	164,87 €
	Transports sanitaires	53 354,63 €	63,29 €	4,41%	143,66 €
	Services personnels	27 591,21 €	32,74 €	2,28%	196,03 €
	<b>Total</b>	<b>421 385,66 €</b>	<b>499,86 €</b>	<b>34,80%</b>	<b>465,19 €</b>
Aidant	Médicaux	34 917,06 €	41,41 €	2,88%	82,81 €
	Paramédicaux	27 061,78 €	32,10 €	2,23%	155,63 €
	Aide	683 274,70 €	810,53 €	56,43%	5 016,03 €
	Médicaments	44 258,37 €	52,50 €	3,66%	141,24 €
	<b>Total</b>	<b>789 511,91 €</b>	<b>936,55 €</b>	<b>65,20%</b>	<b>5 047,34 €</b>
<b>Total</b>	<b>1 210 897,57 €</b>	<b>1 436,41 €</b>	<b>100,00%</b>	<b>5 100,29 €</b>	

La consommation hospitalière des patients a un coût très important d'environ 8 millions d'euros. Au total toutes dépenses confondues, soins de ville et des soins hospitaliers, le coût moyen par patient sur 5 mois atteint 10 720 €.

La consommation de soins des aidants familiaux représente tout de même 9% de la consommation de soins totale. Malgré le poids lourd des hospitalisations, le fardeau de la maladie pour les aidants reste important.

Tableau 14 : Consommations de soins de ville et hospitalières des patients et des aidants familiaux de la population FAS

		Somme	Moyenne	%	Écart-type
Patient	Soins de ville	421 385,66 €	499,86 €	4,66%	465,19 €
	Hospitalisation	7 826 296,16 €	9 283,86 €	86,60%	6 961,70 €
	<b>Total</b>	<b>8 247 681,83 €</b>	<b>9 783,73 €</b>	<b>91,26%</b>	<b>6 995,41 €</b>
Aidant	Soins de ville	789 511,91 €	936,55 €	8,74%	5 047,34 €
<b>Total</b>		<b>9 037 193,74 €</b>	<b>10 720,28 €</b>	<b>100,00%</b>	<b>8 669,45 €</b>

La consommation hospitalière peut être divisée en deux : les consommations liées directement à l'intervention étudiée et les consommations liées à une éventuelle réhospitalisation du patient survenue dans les 5 mois qui suivent l'endartériectomie.

Au total, 134 patients ont dû être réhospitalisés pendant les 5 mois de suivis ce qui donne une consommation moyenne hospitalière pour réhospitalisation de 7 220€.

825 patients ont été hospitalisés pour le compte de l'opération, endartériectomie carotidienne. La différence entre le nombre d'opération et le nombre de patient de la population FAS correspond à des données manquantes. La consommation moyenne hospitalière liée à l'opération elle-même est de 8 313€.

Les coûts liés à une réhospitalisation du patient représentent 12% de la dépense totale hospitalière.

Tableau 15 : Consommations hospitalières des patients de la population FAS

		Somme	Moyenne	%	Écart-type
Patient	Opération (n = 825)	6 858 754,71 €	8 313,64 €	87,64%	2 887,98 €
	Réhospitalisation (n = 134)	967 541,45 €	7 220,46 €	12,36%	8 693,35 €
	Total (n = 959)	7 826 296,16 €	8 160,89 €	100,00%	4 220,15 €

Après une présentation du fardeau de la maladie pour les patients et les aidants, il est important de vérifier s'il existe une différence significative des consommations de soins entre les deux groupes de randomisation. L'analyse des différences entre les deux groupes par visite a été réalisée uniquement sur les soins de ville.

Globalement, les consommations de soins des patients du groupe INVOS™ Aveugle et du groupe INVOS™ Utilisé ne sont pas significativement différentes.

En considérant uniquement les soins de ville, la moyenne de la consommation de soins des patients et des aidants pour le groupe INVOS™ Utilisé est inférieure à la moyenne de la consommation de soins des patients et des aidants pour le groupe INVOS™ Aveugle (1 377€ vs. 1 495€).

Des différences significatives entre les deux groupes de traitement apparaissent à la visite J+30 et J+60 pour les consommations de soins totales des patients. De même pour les consommations de soins paramédicaux des aidants à la visite Inclusion.

Tableau 16 : Consommations de soins de villes des patients et des aidants familiaux par visite et bras de randomisation de la population FAS

Patient	Visite	INVOS™						Wilcoxon-Mann-Whitney test bilatéral (p-value)
		Aveugle (n = 425)			Utilisé (n = 418)			
		Somme	Moyenne	Écart-type	Somme	Moyenne	Écart-type	
Généraliste	Inclusion	10 017,92 €	23,57 €	23,16 €	9 878,00 €	23,63 €	22,30 €	0,8714
	J+30	7 135,67 €	16,79 €	24,16 €	7 779,28 €	18,61 €	25,31 €	0,2275
	J+60	6 128,28 €	14,42 €	18,94 €	7 275,58 €	17,41 €	22,36 €	0,1185
	J+90	5 400,72 €	12,71 €	19,47 €	5 904,42 €	14,13 €	22,95 €	0,3267
	J+120	5 680,55 €	13,37 €	19,03 €	6 184,25 €	14,79 €	18,29 €	0,1028
	Total	34 363,14 €	80,85 €	66,16 €	37 021,53 €	88,57 €	70,40 €	0,1255
Spécialiste	Inclusion	11 981,42 €	28,19 €	50,70 €	11 893,89 €	28,45 €	39,37 €	0,4600
	J+30	3 638,94 €	8,56 €	26,15 €	4 937,51 €	11,81 €	36,41 €	0,1081

	J+60	5 416,27 €	12,74 €	87,72 €	4 201,65 €	10,05 €	23,30 €	0,0552
	J+90	4 047,89 €	9,52 €	24,82 €	4 540,21 €	10,86 €	38,84 €	0,6921
	J+120	3 640,21 €	8,57 €	26,60 €	3 224,93 €	7,72 €	21,67 €	0,9496
	Total	28 724,72 €	67,59 €	124,73 €	28 798,19 €	68,90 €	90,68 €	0,2531
Paramédicaux	Inclusion	7 221,54 €	16,99 €	61,81 €	6 450,73 €	15,43 €	63,42 €	0,6963
	J+30	4 752,33 €	11,18 €	39,27 €	6 455,75 €	15,44 €	56,07 €	0,7441
	J+60	4 999,71 €	11,76 €	47,04 €	5 739,01 €	13,73 €	56,44 €	0,7053
	J+90	6 434,99 €	15,14 €	59,07 €	5 153,45 €	12,33 €	45,89 €	0,9056
	J+120	6 036,28 €	14,20 €	57,17 €	5 412,13 €	12,95 €	57,95 €	0,5030
	Total	29 444,85 €	69,28 €	193,44 €	29 211,08 €	69,88 €	187,17 €	0,9535
Analyses biologiques	Inclusion	8 727,82 €	20,54 €	38,99 €	7 885,22 €	18,86 €	27,64 €	0,7865
	J+30	3 508,01 €	8,25 €	27,74 €	5 345,62 €	12,79 €	37,81 €	0,0922
	J+60	1 120,83 €	2,64 €	13,99 €	1 611,93 €	3,86 €	17,39 €	0,2650
	J+90	1 559,37 €	3,67 €	20,96 €	1 312,01 €	3,14 €	13,70 €	0,4784
	J+120	842,00 €	1,92 €	12,40 €	1 517,98 €	3,63 €	15,89 €	0,0702
	Total	15 731,03 €	37,01 €	62,65 €	17 673,77 €	42,28 €	64,59 €	0,2541
Actes d'imagerie	Inclusion	25 214,62 €	59,33 €	86,47 €	24 655,53 €	58,98 €	85,50 €	0,7538
	J+30	16 787,97 €	39,50 €	77,00 €	19 168,91 €	45,86 €	86,47 €	0,3238
	J+60	7 201,62 €	16,94 €	45,28 €	7 883,68 €	18,86 €	48,30 €	0,8439
	J+90	5 183,01 €	12,20 €	35,71 €	5 936,26 €	14,20 €	39,13 €	0,3935
	J+120	5 663,47 €	13,33 €	44,12 €	4 961,41 €	11,87 €	39,06 €	0,9336
	Total	60 050,70 €	141,30 €	155,65 €	62 605,80 €	149,77 €	173,82 €	0,4817
Transports sanitaires	Inclusion	10 777,07 €	25,36 €	74,22 €	9 815,06 €	23,48 €	70,97 €	0,9214
	J+30	9 748,95 €	22,94 €	70,09 €	10 298,52 €	24,64 €	72,35 €	0,4637
	J+60	2 872,52 €	6,76 €	41,39 €	3 018,95 €	7,22 €	28,68 €	0,1989
	J+90	1 725,58 €	4,06 €	21,89 €	2 779,94 €	6,65 €	47,05 €	0,2265
	J+120	1 369,53 €	3,22 €	16,76 €	948,51 €	2,27 €	13,75 €	0,6140
	Total	26 493,65 €	62,34 €	142,18 €	26 860,98 €	64,26 €	145,32 €	0,6225
Services personnels	Inclusion	4 039,80 €	9,53 €	92,32 €	3 649,47 €	8,75 €	70,35 €	0,0590
	J+30	2 476,62 €	5,94 €	47,61 €	2 862,64 €	6,91 €	43,49 €	0,3651
	J+60	2 273,80 €	5,40 €	44,74 €	2 968,27 €	7,19 €	50,83 €	0,2913
	J+90	1 367,88 €	3,24 €	37,82 €	3 023,09 €	7,28 €	59,42 €	0,7800
	J+120	2 427,28 €	5,78 €	54,33 €	2 502,35 €	6,02 €	54,93 €	0,7339
	Total	12 585,39 €	29,61 €	164,99 €	15 005,82 €	35,90 €	223,37 €	0,5412
Total	Inclusion	77 783,38 €	183,02 €	197,51 €	74 144,29 €	177,38 €	179,10 €	0,9589
	J+30	47 607,86 €	112,02 €	158,56 €	56 541,58 €	135,27 €	182,43 €	<b>0,0267</b>
	J+60	28 559,83 €	69,55 €	142,03 €	32 384,79 €	77,48 €	118,66 €	<b>0,0495</b>
	J+90	25 579,86 €	60,19 €	106,25 €	28 302,06 €	67,71 €	125,46 €	0,5094
	J+120	24 814,06 €	58,39 €	114,02 €	24 667,95 €	59,01 €	103,52 €	0,3853
	Total	205 344,99 €	483,16 €	439,60 €	216 040,68 €	516,84 €	489,77 €	0,3751

Aidant	Médicaux	Inclusion	4 286,67 €	10,09 €	27,34 €	4 584,85 €	10,87 €	25,53 €	0,3749
		J+30	3 836,80 €	9,03 €	22,24 €	3 991,68 €	9,55 €	26,99 €	0,1885
		J+60	3 891,91 €	9,16 €	36,49 €	3 181,26 €	7,61 €	22,53 €	0,6438
		J+90	2 654,12 €	6,24 €	17,77 €	2 719,02 €	6,50 €	19,39 €	0,9296
		J+120	2 766,71 €	6,51 €	18,40 €	3 004,05 €	7,19 €	20,83 €	0,4493
		Total	17 436,21 €	41,03 €	83,00 €	17 480,86 €	41,82 €	82,71 €	0,9036
	Paramédicaux	Inclusion	2 191,61 €	5,16 €	32,54 €	4 774,90 €	11,42 €	52,98 €	<b>0,0150</b>
		J+30	1 630,75 €	3,84 €	24,43 €	4 112,65 €	9,84 €	50,59 €	0,0753
		J+60	1 588,69 €	3,74 €	24,11 €	2 732,71 €	6,54 €	41,70 €	0,5179
		J+90	1 655,62 €	3,90 €	26,24 €	1 619,75 €	3,88 €	28,52 €	0,7154
		J+120	2 039,16 €	4,80 €	33,60 €	4 715,93 €	11,28 €	145,38 €	0,9569
		Total	9 105,83 €	21,43 €	93,85 €	17 955,95 €	42,96 €	199,28 €	0,1021
	Aide	Inclusion	128 911,67 €	303,32 €	2 401,74 €	80 530,26 €	192,66 €	1 339,01 €	0,8626
		J+30	92 889,10 €	220,92 €	1 191,50 €	115 163,50 €	275,51 €	2 112,48 €	0,3540
		J+60	42 169,19 €	99,22 €	662,82 €	54 002,36 €	129,19 €	1 048,11 €	0,2142
		J+90	79 664,00 €	187,44 €	2 191,24 €	21 478,79 €	51,38 €	324,61 €	0,2066
		J+120	36 684,52 €	86,32 €	699,25 €	30 781,32 €	73,64 €	712,96 €	0,1653
		Total	381 318,49 €	897,22 €	5 807,05 €	301 956,22 €	722,38 €	4 062,07 €	0,1564
	Médicaments	Inclusion	4 471,35 €	10,52 €	28,23 €	6 553,22 €	15,68 €	91,10 €	0,6411
		J+30	4 321,53 €	10,17 €	24,20 €	5 161,93 €	12,35 €	63,66 €	0,9126
		J+60	3 877,03 €	9,12 €	24,42 €	3 756,34 €	8,99 €	41,80 €	0,9403
		J+90	4 180,33 €	9,84 €	32,51 €	2 811,47 €	6,73 €	19,88 €	0,1006
		J+120	5 217,73 €	12,28 €	80,54 €	3 560,38 €	8,52 €	31,55 €	0,8223
		Total	22 295,48 €	52,46 €	136,27 €	21 962,88 €	52,54 €	146,29 €	0,7931
Total	Inclusion	139 861,30 €	329,09 €	2 404,68 €	96 443,22 €	230,73 €	1 347,18 €	0,6066	
	J+30	103 678,18 €	243,95 €	1 195,40 €	128 429,76 €	307,25 €	2 119,47 €	0,8893	
	J+60	51 526,83 €	121,24 €	669,67 €	63 672,67 €	152,33 €	1 072,06 €	0,5865	
	J+90	88 154,07 €	207,42 €	2 193,28 €	28 629,04 €	68,49 €	332,13 €	0,3441	
	J+120	46 708,11 €	109,90 €	707,91 €	42 061,67 €	100,63 €	729,82 €	0,9826	
	Total	430 156,00 €	1 012,12 €	5 825,52 €	359 355,91 €	859,70 €	4 113,63 €	0,8385	
Total	Inclusion	217 644,68 €	512,11 €	2 420,92 €	170 587,51 €	408,10 €	1 378,49 €	0,7738	
	J+30	151 286,04 €	355,97 €	1 226,09 €	184 971,34 €	442,52 €	2 128,15 €	0,1203	
	J+60	81 086,66 €	190,79 €	700,17 €	96 057,46 €	229,80 €	1 077,89 €	0,1708	
	J+90	113 733,93 €	267,61 €	2 198,13 €	56 931,09 €	136,20 €	389,63 €	0,8559	
	J+120	71 522,17 €	168,29 €	721,54 €	66 729,63 €	159,64 €	742,99 €	0,6265	
	Total	635 500,99 €	1 495,30 €	5 868,72 €	575 396,58 €	1 376,55 €	4 183,03 €	0,6333	

Une fois que l'on ajoute les consommations hospitalières, la consommation de soins moyenne des patients du groupe expérimental est supérieure à la consommation de soins moyenne des patients du groupe contrôle (10 767€ vs. 10 674€). La consommation hospitalière des patients dans le groupe INVOS™ Utilisé comprend le coût du dispositif INOVST™, qui a été estimé en calculant le revenu annuel équivalent

au coût d'acquisition du matériel en supposant que celui-ci était amorti sur 5 ans et utilisé en moyenne 70 fois dans l'année pour les interventions sur la carotide.

Il est intéressant de remarquer qu'il existe une différence significative des consommations hospitalières entre les deux groupes de traitement ( $p = 0.0248$ ). En effet, le poste hospitalisation des patients du groupe INVOS™ Utilisé a un coût moyen de 9 390€ alors qu'il coûte 9 179€ pour le groupe INVOS™ Aveugle.

Tableau 17 : Comparaison des consommations de soins de ville et hospitalières entre les groupes de traitement de la population FAS

		INVOS™						Wilcoxon-Mann-Whitney test bilatéral (p-value)
		Aveugle			Utilisé			
		Somme	Moyenne	Écart-type	Somme	Moyenne	Écart-type	
Patient	Soins de ville	205 344,99 €	483,16 €	439,60 €	216 040,68 €	516,84 €	489,77 €	0,3751
	Hospitalisation	3 901 126,46 €	9 179,12 €	6 379,40 €	3 925 169,70 €	9 390,36 €	7 513,85 €	<b>0,0248</b>
	Total	4 106 471,45 €	9 662,29 €	6 451,90 €	4 141 210,38 €	9 907,20 €	7 513,61 €	0,1241
Aidant	Soins de ville	430 156,00 €	1 012,12 €	5 825,52 €	359 355,91 €	859,70 €	4 113,63 €	0,8385
Total		4 536 627,45 €	10 674,42 €	8 647,11 €	4 500 566,29 €	10 766,90 €	8 702,21 €	0,3083

La différence des consommations de soins entre les visites par groupe de traitement a été calculée afin d'identifier des différences significatives entre les visites.

De manière générale, une différence significative entre les visites a été montrée pour la majorité des postes de santé des patients, quel que soit le bras de randomisation à l'exception du poste des services personnels.

Pour les consommations de soins des aidants entre les visites, un plus petit nombre de différences significatives ont été relevées.

Enfin, les consommations de soins globales des patients et des aidants sont significativement différentes entre les visites. Les consommations à la visite Inclusion sont inférieures aux consommations à la visite J+30 ou J+120.

Tableau 18 : Différence des consommations de soins des patients et des aidants entre les visites par groupe de la population FAS

		Différence entre les visites	Bras de traitement	Moyenne de différence	Écart-type	Wilcoxon signed rank sum test (p-value)
Patient	Généraliste	J+30 - INCLUSION	INVOS™ Aveugle	-6,78	30,51	<b>&lt;0,0001</b>
			INVOS™ Utilisé	-5,02	30,13	<b>0,0003</b>
		J+120 - J+30	INVOS™ Aveugle	-3,42	26,27	<b>0,0199</b>
			INVOS™ Utilisé	-3,82	27,65	<b>0,0098</b>
	J+120 - INCLUSION	INVOS™ Aveugle	-10,21	29,35	<b>&lt;0,0001</b>	
		INVOS™ Utilisé	-8,84	25,35	<b>&lt;0,0001</b>	
Spécialiste	J+30 - INCLUSION	INVOS™ Aveugle	-19,63	53,04	<b>&lt;0,0001</b>	
		INVOS™ Utilisé	-16,64	51,33	<b>&lt;0,0001</b>	

	J+120 - J+30	INVOS™ Aveugle	0,00	34,87	0,9982
		INVOS™ Utilisé	-4,10	39,42	<0,0001
	J+120 - INCLUSION	INVOS™ Aveugle	-19,63	56,06	<0,0001
		INVOS™ Utilisé	-20,74	44,58	<0,0001
Paramédicaux	J+30 - INCLUSION	INVOS™ Aveugle	-5,81	63,96	0,0031
		INVOS™ Utilisé	0,01	75,62	0,0030
	J+120 - J+30	INVOS™ Aveugle	3,02	53,16	0,0002
		INVOS™ Utilisé	-2,50	59,26	<0,0001
	J+120 - INCLUSION	INVOS™ Aveugle	-2,79	75,30	0,3196
		INVOS™ Utilisé	-2,48	74,41	0,3967
Analyses biologiques	J+30 - INCLUSION	INVOS™ Aveugle	-12,28	46,92	<0,0001
		INVOS™ Utilisé	-6,08	42,88	<0,0001
	J+120 - J+30	INVOS™ Aveugle	-6,34	30,17	<0,0001
		INVOS™ Utilisé	-9,16	40,64	<0,0001
	J+120 - INCLUSION	INVOS™ Aveugle	-18,62	41,23	<0,0001
		INVOS™ Utilisé	-15,23	31,68	<0,0001
Actes d'imagerie	J+30 - INCLUSION	INVOS™ Aveugle	-19,83	106,58	<0,0001
		INVOS™ Utilisé	-13,13	111,38	0,0152
	J+120 - J+30	INVOS™ Aveugle	-26,18	85,39	<0,0001
		INVOS™ Utilisé	-33,99	91,40	<0,0001
	J+120 - INCLUSION	INVOS™ Aveugle	-46,00	93,28	<0,0001
		INVOS™ Utilisé	-47,12	91,00	<0,0001
Transports sanitaires	J+30 - INCLUSION	INVOS™ Aveugle	-2,42	90,10	0,9344
		INVOS™ Utilisé	1,16	81,40	0,4681
	J+120 - J+30	INVOS™ Aveugle	-19,72	67,54	<0,0001
		INVOS™ Utilisé	-22,37	71,90	<0,0001
	J+120 - INCLUSION	INVOS™ Aveugle	-22,14	74,75	<0,0001
		INVOS™ Utilisé	-21,21	70,96	<0,0001
Services personnels	J+30 - INCLUSION	INVOS™ Aveugle	-0,61	48,32	0,8396
		INVOS™ Utilisé	-1,67	68,28	0,2939
	J+120 - J+30	INVOS™ Aveugle	-0,06	67,24	0,2777
		INVOS™ Utilisé	-1,08	49,52	0,1006
	J+120 - INCLUSION	INVOS™ Aveugle	-1,86	57,82	0,1668
		INVOS™ Utilisé	2,68	56,53	0,5572
Total	J+30 - INCLUSION	INVOS™ Aveugle	-71,00	235,57	<0,0001
		INVOS™ Utilisé	-42,11	222,42	<0,0001
	J+120 - J+30	INVOS™ Aveugle	-53,63	170,42	<0,0001
		INVOS™ Utilisé	-76,25	173,11	<0,0001
	J+120 - INCLUSION	INVOS™ Aveugle	-124,63	216,43	<0,0001
		INVOS™ Utilisé	-118,36	177,26	<0,0001

Aidant	Médicaux	J+30 - INCLUSION	INVOS™ Aveugle	-1,06	33,13	0,6326
			INVOS™ Utilisé	-1,42	30,00	0,9880
		J+120 - J+30	INVOS™ Aveugle	-2,52	23,47	<b>0,0156</b>
			INVOS™ Utilisé	-2,36	27,47	0,1869
		J+120 - INCLUSION	INVOS™ Aveugle	-3,58	26,89	<b>0,0017</b>
			INVOS™ Utilisé	-3,78	25,06	0,5773
	Paramédicaux	J+30 - INCLUSION	INVOS™ Aveugle	-1,32	35,30	0,4363
			INVOS™ Utilisé	-1,58	61,11	0,4993
		J+120 - J+30	INVOS™ Aveugle	0,96	30,20	0,6518
			INVOS™ Utilisé	1,44	153,13	0,1174
		J+120 - INCLUSION	INVOS™ Aveugle	-0,36	39,79	0,6029
			INVOS™ Utilisé	-0,14	151,32	<b>0,0151</b>
	Aide	J+30 - INCLUSION	INVOS™ Aveugle	-82,41	1 881,80	0,4304
			INVOS™ Utilisé	82,85	1 927,62	0,4475
		J+120 - J+30	INVOS™ Aveugle	-134,60	1 035,87	<b>&lt;0,0001</b>
			INVOS™ Utilisé	-201,87	2 231,51	<b>&lt;0,0001</b>
		J+120 - INCLUSION	INVOS™ Aveugle	-217,01	2 493,31	<b>0,0093</b>
			INVOS™ Utilisé	-119,02	1 508,83	<b>0,0003</b>
	Médicaments	J+30 - INCLUSION	INVOS™ Aveugle	-0,35	28,62	0,7887
			INVOS™ Utilisé	-3,33	109,36	0,5708
		J+120 - J+30	INVOS™ Aveugle	2,11	75,56	0,0891
			INVOS™ Utilisé	-3,83	67,42	0,1061
		J+120 - INCLUSION	INVOS™ Aveugle	1,76	82,32	0,1197
			INVOS™ Utilisé	-7,16	91,88	0,0057
Total	J+30 - INCLUSION	INVOS™ Aveugle	-85,14	1 885,64	0,5097	
		INVOS™ Utilisé	76,52	1 938,30	0,8983	
	J+120 - J+30	INVOS™ Aveugle	-134,05	1 040,79	<b>&lt;0,0001</b>	
		INVOS™ Utilisé	-206,62	2 242,02	<b>&lt;0,0001</b>	
	J+120 - INCLUSION	INVOS™ Aveugle	-219,18	2 496,14	<b>&lt;0,0001</b>	
		INVOS™ Utilisé	-130,10	1 517,44	<b>&lt;0,0001</b>	
Total	J+30 - INCLUSION	INVOS™ Aveugle	-156,14	1 919,87	<b>&lt;0,0001</b>	
		INVOS™ Utilisé	34,41	1 942,78	<b>0,0047</b>	
	J+120 - J+30	INVOS™ Aveugle	-187,68	1 067,94	<b>&lt;0,0001</b>	
		INVOS™ Utilisé	-282,87	2 249,27	<b>&lt;0,0001</b>	
	J+120 - INCLUSION	INVOS™ Aveugle	-343,82	2 514,74	<b>&lt;0,0001</b>	
		INVOS™ Utilisé	-248,46	1 549,15	<b>&lt;0,0001</b>	

#### 4.4 Analyse économique de la population de l'ensemble intégral évaluable

L'analyse économique comparative repose sur la population FAS évaluable dans la mesure où il est indispensable d'avoir une comparaison possible entre les visites pour chaque patient.

Le Tableau 19 présente les résultats d'utilité, de survie et de qualité de vie obtenus à partir de la population FAS évaluable pour l'analyse coût-efficacité.

Le score d'utilité moyen du groupe INVOS™ Utilisé est inférieur au score d'utilité moyen du groupe INVOS™ Aveugle.

En moyenne, les patients du groupe INVOS™ Utilisé ont survécu 4.036 mois contre 4.029 mois pour les patients du groupe INVOS™ Aveugle. Les Mois de Vie Ajustés sur la Qualité (MVAQ) sont de 3.515 pour le groupe expérimental et de 3.667 pour le groupe contrôle. Cela veut dire que les patients du groupe expérimental ont vécu en moyenne 3,515 mois en parfaite santé après leur intervention alors que les patients du groupe contrôle ont vécu en moyenne 3.667 mois en parfaite santé. Les MVAQ ont été calculés la moyenne des MVAQ individuels de tous les patients de chaque groupe. La surveillance anesthésique traditionnelle est numériquement plus efficace en termes de qualité de vie que la surveillance par oxymétrie cérébrale, sans que l'on puisse conclure.

Une analyse équivalente peut être faite en termes de survie annuelle. Les patients du groupe INVOS™ Utilisé ont vécu en moyenne 0.332 an soit 121 jours (4.04 mois) et les patients du groupe INVOS™ Aveugle ont vécu en moyenne 0.331 an soit 120 jours (4.03 mois). Les années de vie ajustées sur la qualité sont donc de 0.289 pour le groupe expérimental et 0.301 pour le groupe contrôle.

Tableau 19 : Comparaison des résultats des scores d'utilité, de survie et de qualité de vie dans les deux groupes de la population FAS évaluable

	INVOS™ Utilisé	INVOS™ Aveugle	Différentiel
Utilité	0,717	0,750	-0,032
Survie en mois	4,036	4,029	0,007
MVAQ	3,515	3,667	-0,152
Survie en année	0,332	0,331	0,001
AVAQ	0,289	0,301	-0,012

Dans la suite de l'analyse coût-efficacité, les AVAQ seront pris en compte.

Le Tableau 20 présente les résultats de l'analyse coût-efficacité : le coût total par bras, les AVAQ par bras et le RDCR.

La consommation de soins a été estimée à 10 320€ pour les patients du groupe INVOS™ Utilisé et à 10 465€ pour les patients du groupe INVOS™ Aveugle. Les années de vie ajustées sur la qualité ont été estimées à 0.289 soit 3.5 mois pour le groupe expérimental et à 0.301 soit 3.6 mois pour le groupe contrôle.

Des tests d'égalité de moyenne ont été réalisés et ne montrent pas de différence significative entre les deux groupes de randomisation pour les coûts et les AVAQ ( $p=0.38$  et  $p=0.10$  respectivement).

La surveillance par oxymétrie cérébrale apparaît moins chère et moins efficace. Le RDCR calculé s'élève à 9 443 € / AVAQ. En se situant dans le quadrant QIII, un arbitrage entre les coûts et l'efficacité doit être réalisé.

Tableau 20 : Résultats de l'analyse coût-efficacité de la population FAS évaluable

Traitement	N	Coût (€)	p-value	+/-	AVAQ	p-value	+/-	RDCR (€)
INVOS™ Utilisé	346	10 319,50	0,38	-145,99	0,289	0,10	-0,012	11 717,16

INVOS™ Aveugle	340	10 465,49			0,301			
-------------------	-----	-----------	--	--	-------	--	--	--

#### 4.4.1 Ellipse de confiance

Un bootstrap non paramétrique a également été réalisé afin de caractériser l'incertitude autour du RDCR et de mieux se la représenter.

La Figure 5 représente le plan coût-efficacité construit à partir des 1 000 réplifications bootstrap. Chaque point désigne les caractéristiques d'une réplification. Le point rouge identifie la moyenne des 1 000 réplifications.

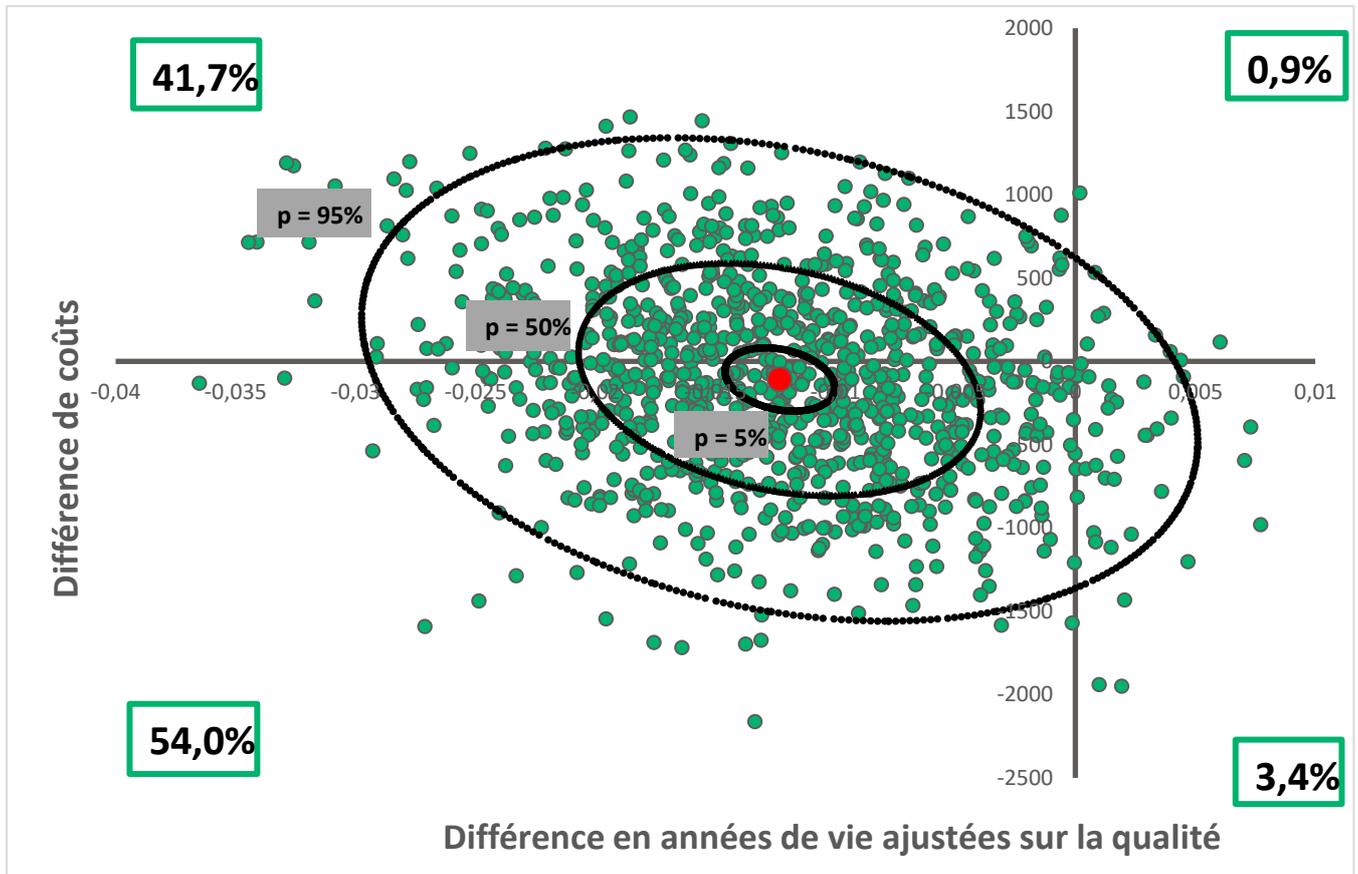
Les différentes ellipses représentent les ellipses de confiance du nuage de point comprenant respectivement 95%, 50% et 5% des réplifications bootstrap.

La majorité des réplifications montre une différence d'effets négative (95.7%). De plus, 54% des réplifications montrent également une différence de coûts négative. Dans ces cas-là, un arbitrage entre le coût et l'efficacité doit être réalisé.

Il est important de noter que dans 41.7% des réplifications, l'utilisation de la surveillance par oxymétrie cérébrale lors d'une endartériectomie carotidienne est rejetée, car elle est moins efficace et plus chère que la surveillance habituelle.

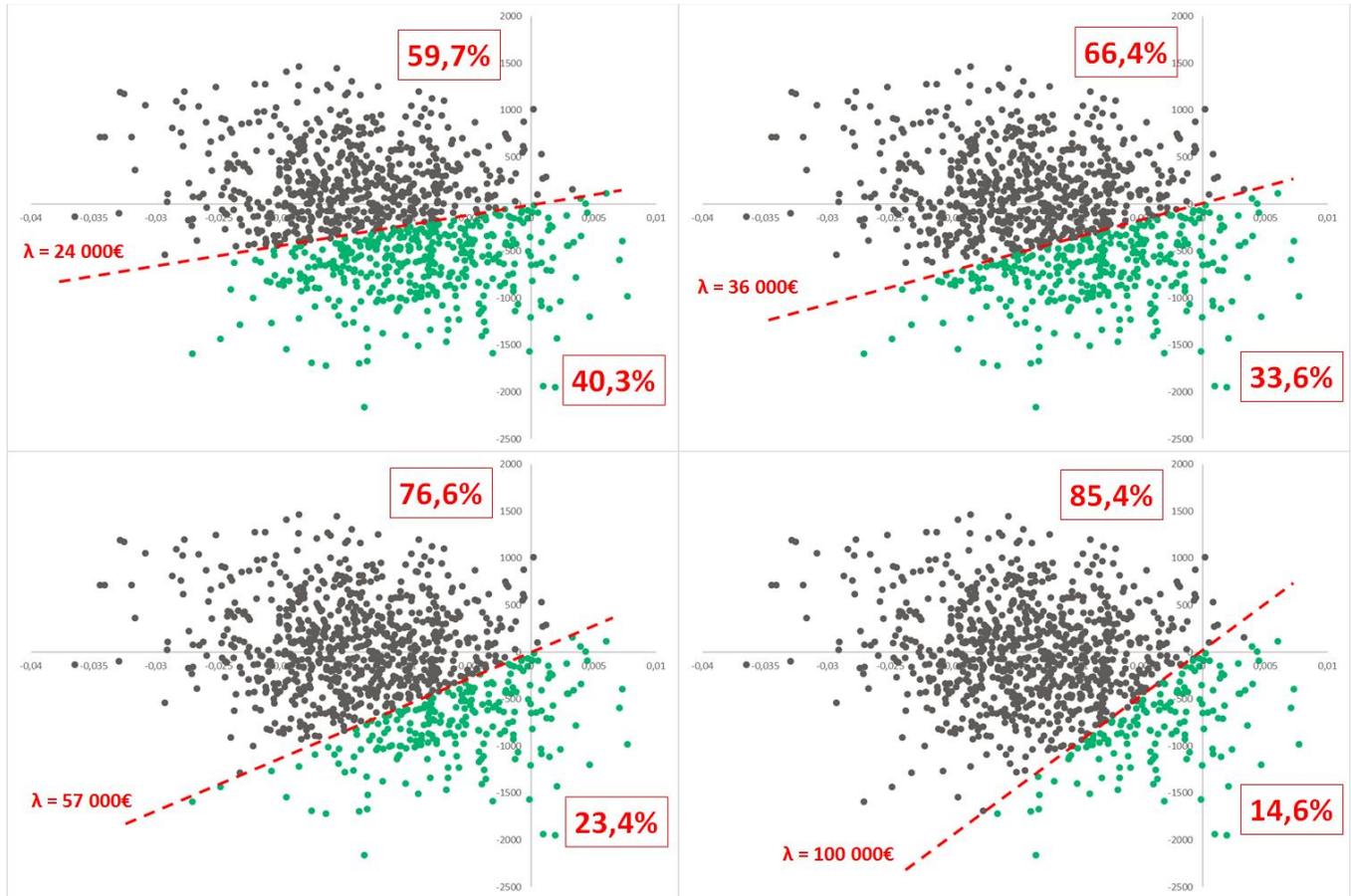
Enfin, dans 3.4% des simulations bootstrap le nouveau traitement est coût efficace.

Figure 5 : Plan coût-efficacité de l'analyse en population FAS évaluable



## 4.4.2 Courbes d'acceptabilité des ratios différentiels cout résultat du FAS évaluable

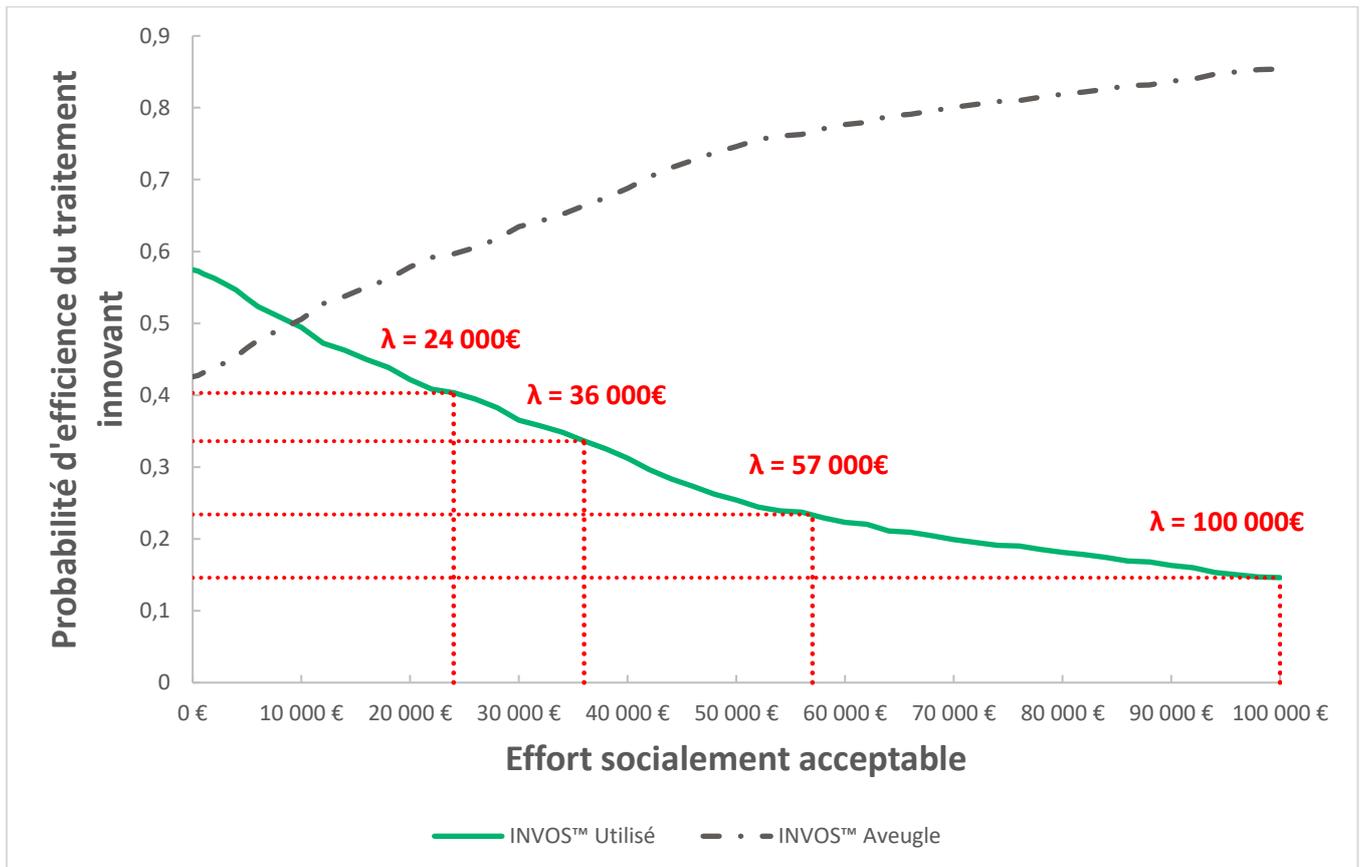
Figure 6 : Région d'acceptabilité dans le plan coût-efficacité pour différentes valeurs de  $\lambda$



Les points verts représentent les situations où les ressources doivent être investies dans la surveillance par oxymétrie cérébrale plutôt que dans la surveillance habituelle optimisée. Ces points constituent la région d'acceptabilité. Elle est délimitée par la droite  $\lambda$  la propension à payer. Une intervention sera préférée par rapport à son comparateurs si et seulement si les points représentatifs des différences de coût et d'efficacité se situent en dessous de cette droite.

Quel que soit le seuil de l'effort financier acceptable, l'oxymétrie cérébrale est préférable à la surveillance anesthésique classique que dans une minorité des simulations bootstrap. En effet, pour  $\lambda = 24\ 000\ €$ , borne inférieure du NICE, la surveillance par oxymétrie cérébrale est préférée dans 40,3% des simulations. Pour  $\lambda = 36\ 000\ €$ , ce pourcentage tombe à 33,6%.

Figure 7 : Courbes d'acceptabilité des deux interventions à partir du RDCR



Ces deux courbes d'acceptabilité des ratios coût résultat ont été construites à partir de différentes valeurs de  $\lambda$  et du positionnement des points représentatifs des différences de coût et d'efficacité au regard de celles ci . La probabilité est calculée à partir du nombre de réplifications correspondant aux critères suivants :

- $\Delta E > 0$  et  $RDCR < \lambda$
- $\Delta E < 0$  et  $RDCR > \lambda$

Les ordonnées à l'origine correspondent à la probabilité d'être coût-efficace quand  $\lambda = 0$ . Lorsque la direction se refuse à faire le moindre investissement pour acquérir ce type de matériel, le cout de la prise en charge globale des malades ayant bénéficié d'une endarteriectomie est moins élevée que celle observée dans le cadre d'une surveillance classique dans 57% des cas.

Pour une valeur de  $\lambda = 36\ 000\text{€}$ , la probabilité que le dispositif INVOS utilisé en aveugle soit efficace est de 66,4 % . C'est donc la stratégie à privilégier avec un risque d'erreur qui demeure raisonnable 33,6%. Cette incertitude est assez faible du fait de l'information apportée par l'essai clinique réalisé. Au contraire, si la stratégie adoptée est la surveillance par oxymétrie cérébrale (stratégie qui n'a pas une forte probabilité d'être coût efficace), l'incertitude entoure le bien fondé de ce choix fait au nom de l'efficacité demeure grande est grande puisque le risque de se tromper atetnt à 66,4%.

#### 4.4.3 Estimation du bénéfice monétaire net différentiel par régression linéaire

Dans la mesure où le RDCR est localisé dans les quatre quadrants, les techniques d'estimation de son intervalle de confiance par bootstrap ne peuvent pas être mises en œuvre et l'incertitude ne peut être caractérisée. Dns ce cas, il est fortement recommandé par la littérature de faire une analyse en termes de bénéfice monétaire net différentiell.

Le Tableau 21 présente les résultats de calculs du bénéfice monétaire net dans le cadre de l'essai Emocar. Pour calculer les intervalles de confiance des coûts, des effets, de la différence des coûts, et des effets et du bénéfice monétaire net, les méthodes présentées dans la méthodologie ont été utilisées.

Dans un premier temps, il est important de remarquer que la corrélation entre les coûts et les effets dans chacun des deux groupes de randomisation est négative et significativement nulle. Ainsi la corrélation entre la différence des coûts et la différence des effets est également négative et proche de 0.

La différence des coûts entre les deux groupes est de 145,99 € et la différence des effets est de 0,012 année soit 4 jours. Bien que la stratégie par oxymétrie cérébrale soit moins chère et moins efficace en valeur absolue, les deux stratégies ne sont pas significativement différentes dans une approche fréquentiste.

En revanche les quatre bénéfices monétaires nets différentiels calculés pour les valeurs de l'effort financièrement acceptable de 0€, 24 000€, 57 000€ et 100 000€ sont tous négatifs.

Si on se base toujours que les règles du NICE en prenant  $\lambda = 24\ 000\text{€}$ , le bénéfice monétaire net différentiel du groupe INVOST™ Utilisé contre le groupe INVOST™ Aveugle est égal à  $-153,04\text{€}$ . Cela signifie que le traitement INVOST™ Utilisé a un bénéfice monétaire net en valeur absolue inférieur à celui de la stratégie INVOST™ Aveugle. Cependant, l'incertitude autour du BMND est assez importante puisqu'il peut aller d'une valeur de  $-1\ 330,45\text{€}$  à  $1\ 024,38\text{€}$ .

Tableau 21 : Calcul algébrique du bénéfice monétaire net de la population FAS évaluable

	Moyenne	Écart-type	Erreur standard	95% IC	
<b>INVOST™ Aveugle (N = 340 )</b>					
Coût	10 465,49	8 518,84	462,00	9 559,97	11 371,01
AVAQ	0,301	0,091	0,005	0,292	0,311
Corrélation : -0,1363 (p = 0,0119)					
<b>INVOST™ Utilisé (N = 346 )</b>					
Coût	10 319,50	6 373,53	342,64	9 647,92	10 991,08
AVAQ	0,289	0,098	0,005	0,279	0,299
Corrélation : -0,2844 (p = <0,0001)					
<b>Différentiel</b>					
Coût	-145,99	-	575,19	-1 273,37	981,39
AVAQ	-0,012	-	0,007	-0,027	0,002
Corrélation : -0,0000103					
<b>Bénéfice monétaire net différentiel</b>					
$\lambda = 0$	145,99		575,193	-981,39	1 273,37
$\lambda = 24\ 000$	-153,04		600,721	-1 330,45	1 024,38
$\lambda = 57\ 000$	-564,20		707,223	-1 950,36	821,96
$\lambda = 100\ 000$	-1 099,96		923,026	-2 909,09	709,17

Dans le cadre de l'analyse du bénéfice monétaire net différentiel, des régressions linéaires ont été réalisées afin de prendre en compte des variables exogènes pouvant influencer les résultats.

La variable âge due a été incluse pour prendre en compte d'éventuelles différences significatives entre les deux groupes. Une variable dichotomique pour chaque centre a également été intégrée dans l'analyse multivariée afin de pouvoir identifier d'éventuels effets centres sur les résultats. Enfin, la variable shunt décrivant la pose d'un shunt ou l'absence de pose d'un shunt durant l'opération a été également introduite pour identifier l'éventuelle influence de ce facteur sur le résultat.

Comme précédemment, les régressions ont été réalisées pour quatre valeurs de l'effort financièrement acceptable : 0€, 24 000€, 57 000€ et 100 000€. Le bénéfice monétaire a été appréhendé à partir de l'estimateur synthétique de l'effet de traitement.

Lorsqu'on tient compte des variables exogènes, le bénéfice monétaire net différentiel s'améliore. Pour un seuil de l'effort socialement acceptable égal à 24 000€, le bénéfice monétaire net est égal à -122.48€

L'étude des estimateurs des variables exogènes montre que l'âge du patient n'a pas d'influence sur le BMN ( $p > 0.05$ ). De même, la pose d'un shunt n'a pas d'impact sur la valeur du BMN.

Cependant, il existe un effet centre. En effet, le centre 5 qui correspond à l'Hôpital Pellegrin à Bordeaux a un impact négatif significatif sur le BMN ( $p < 0.05$ ) quel que soit le niveau de  $\lambda$ . Cela signifie que les patients coûtent plus cher pour moins d'efficacité.

Pour des valeurs de l'effort socialement acceptable égales à 24 000€, 57 000€ et 100 000€, le centre 1 (CHU de Nantes) et le centre 4 (Hôpital Haut-Levêque) ont également une influence négative significative sur le BMN. De même, pour des valeurs de l'effort socialement acceptable égales à 57 000€ et 100 000€, le centre 12 (CHU de Strasbourg) a un impact négatif significatif sur le bénéfice monétaire net.

Tableau 22 : Résultats des régressions sur le bénéfice monétaire net de la population FAS évaluable

	BMN $\lambda = 0\text{€}$ / se / p-value	BMN $\lambda = 24\ 000\text{€}$ /se /p-value	BMN $\lambda = 57\ 000\text{€}$ / se / p-value	BMN $\lambda = 100\ 000\text{€}$ / se /p-value	Efficacité / se / p-value
N = 686					
Constante	-11354,000	-3130,068	8178,259	22913,000	0,343
	2717,782	2985,246	3638,783	4770,258	0,034
	<b>&lt;0,0001</b>	0,2948	<b>0,0249</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<i>Covariables</i>					
Shunt	834,761	580,175	230,120	-226,013	-0,016
	1098,159	1206,232	1470,303	1927,640	0,014
	0,447	0,631	0,876	0,907	0,446
Age	37,772	29,482	18,083	3,231	-0,003
	32,856	36,089	53,990	57,673	0,000
	0,251	0,414	0,681	0,955	0,407
Centre 1	-2522,933	-3045,471	-3763,961	-4700,175	-0,022
	1365,704	1500,107	1828,514	2397,273	0,017
	0,065	<b>0,043</b>	<b>0,040</b>	<b>0,050</b>	0,209
Centre 2	-1506,837	-1449,918	-1371,654	-1269,673	0,002
	1712,780	1881,340	2293,207	3006,508	0,022
	0,379	0,441	0,550	0,673	0,913

Centre 3	-140,897	-393,093	-739,861	-1191,711	-0,011
	1864,749	2048,264	2496,674	3273,265	0,024
	0,940	0,848	0,767	0,716	0,657
Centre 4	-3341,046	-4114,307	-5177,583	-6563,062	-0,032
	1832,841	2013,216	2453,953	3217,255	0,023
	0,069	<b>0,041</b>	<b>0,035</b>	<b>0,042</b>	0,166
Centre 5	-4669,579	-5538,122	-6732,368	-8288,507	-0,036
	1466,487	1610,808	1963,449	2574,180	0,019
	<b>0,002</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	0,052
Centre 6	146,603	-780,890	-2056,191	-3717,948	-0,039
	1872,354	2056,618	2506,857	3286,615	0,024
	0,938	0,704	0,412	0,258	0,104
Centre 7	-524,494	178,301	1144,645	2403,821	0,039
	3082,187	3385,514	4126,678	5410,281	0,039
	0,865	0,958	0,782	0,657	0,454
Centre 8	-714,079	-1409,349	-2365,345	-3611,036	-0,029
	1854,098	2036,564	2482,413	3254,568	0,024
	0,700	0,489	0,341	0,268	0,218
Centre 9	-5219,021	-5009,725	-41721,943	-4346,955	0,009
	4480,719	4921,679	5999,143	7865,176	0,057
	0,245	0,309	0,432	0,581	0,878
Centre 10	6830,804	7493,055	8403,650	9590,183	0,028
	7564,549	8308,997	10128,000	13278,000	0,096
	0,367	0,368	0,407	0,470	0,774
Centre 11	-1337,177	-807,843	-80,009	868,381	0,022
	2664,875	2927,133	3567,947	4677,756	0,034
	0,616	0,783	0,982	0,853	0,514
Centre 12	-2687,357	-3434,645	-4462,167	-5801,059	-0,031
	1666,583	1830,596	2231,354	2925,416	0,021
	0,107	0,061	<b>0,046</b>	<b>0,048</b>	0,141
Centre 13	-1009,514	-815,465	-548,648	-200,977	0,009
	2772,179	3044,997	3711,614	4866,111	0,035
	0,716	0,789	0,883	0,967	0,818
Centre 14	-750,690	-970,838	-1273,541	-1667,973	-0,009
	1602,900	1760,646	2146,090	2813,631	0,020
	0,640	0,582	0,553	0,554	0,652
Centre 15	-1720,898	-1735,955	-1756,657	-1783,634	-0,001
	1889,174	2075,093	2529,377	3316,139	0,024
	0,363	0,403	0,488	0,591	0,979
Centre 16	-656,591	-706,406	-774,902	-864,154	-0,002
	1913,102	2101,376	2561,414	3358,141	0,024

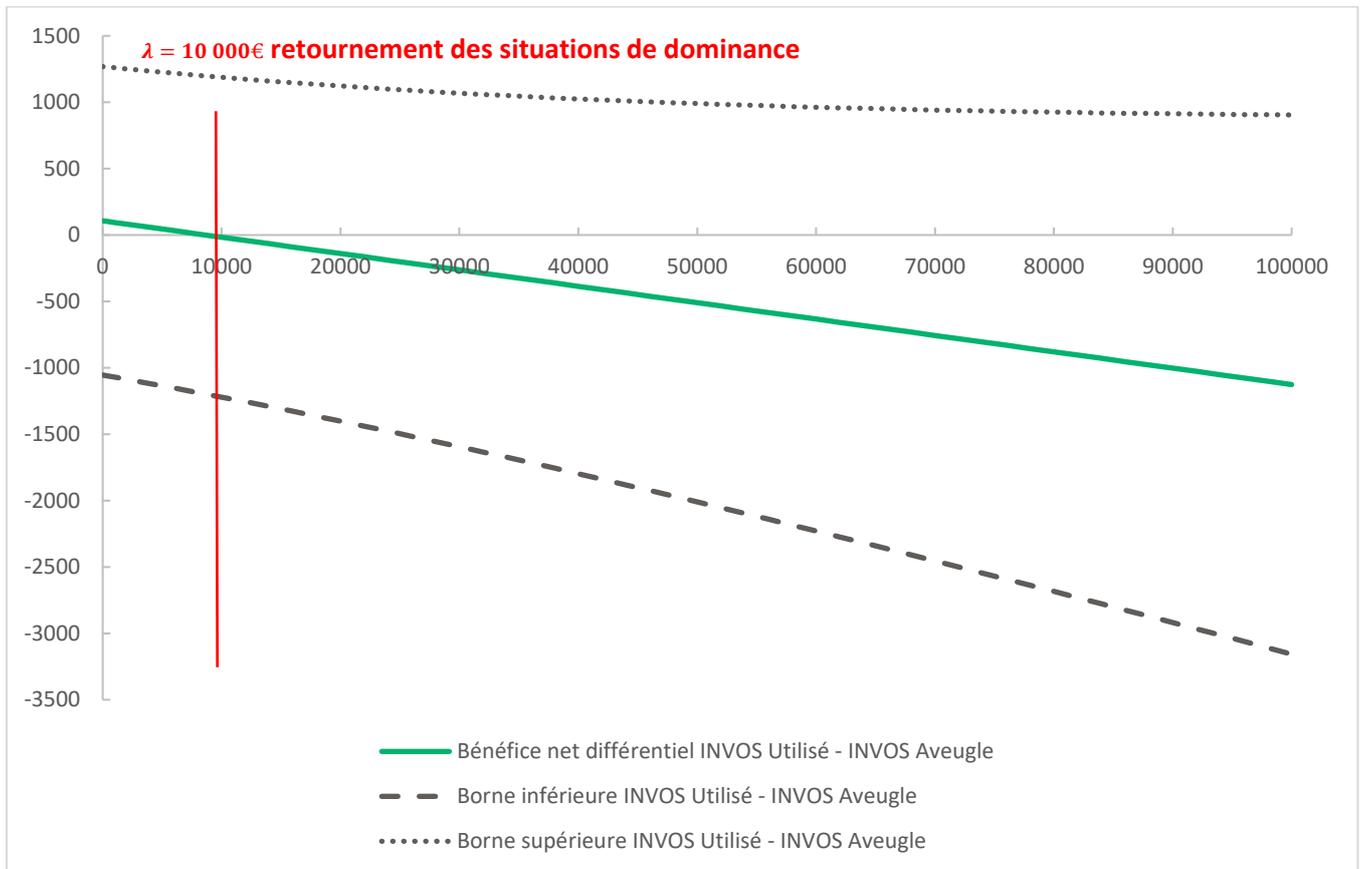
	0,732	0,737	0,762	0,797	0,932
Centre 17	-364,069	-122,647	209,307	641,853	0,010
	1703,321	1870,949	2280,542	2989,904	0,022
	0,831	0,948	0,927	0,830	0,641
Centre 18	-107,859	-290,096	-540,672	-867,180	-0,008
	1957,385	2150,016	2620,702	3435,872	0,025
	0,956	0,893	0,837	0,801	0,760
<i>Effet de Traitement</i>					
INVOS™ Utilisé	<b>184,029</b>	<b>-122,477</b>	<b>-543,921</b>	<b>-1093,077</b>	-0,013
	577,203	634,008	772,806	1013,187	0,007
	0,750	0,847	0,482	0,281	0,081
R <sup>2</sup>	0,045	0,049	0,050	0,049	0,036
F(21, 663)	1,48	1,63	1,68	1,61	1,19
Prob > F	0,0758	0,0368	0,0299	0,0406	0,249

#### 4.4.4 Représentation graphique du bénéfice monétaire net différentiel

La Figure 8 présente le *bénéfice monétaire net différentiel* calculé à partir des répliques bootstrap. Son intervalle de confiance a également été calculé pour caractériser l'incertitude qui entoure son estimation. Du fait de la linéarité du BMND, le calcul de l'intervalle de confiance en est facilité.

En deçà d'un effort financièrement acceptable de 10 000€, le BMND de la surveillance par oxymétrie cérébrale par rapport à la prise en charge traditionnelle est positif, ce qui signifie que le BMN de la stratégie de surveillance par oxymétrie cérébrale est supérieur à celui de la stratégie de surveillance anesthésique traditionnelle, la stratégie de surveillance par oxymétrie cérébrale est préférable par rapport à la stratégie de surveillance classique optimisée. Au-delà du seuil de 10 000€, le bénéfice retiré de la mise en œuvre d'une surveillance par oxymétrie cérébrale devient inférieur à celui qui est associé à une surveillance anesthésique classique. La différence entre le bénéfice monétaire net de la première stratégie et celui de la seconde est négative. La surveillance anesthésique habituelle est désormais celle à utiliser en première intention. Le seuil de 10 000 € marque le retournement des situations de dominance. Le simple fait qu'une des deux stratégies soit préférable à une autre ne signifie pas pour autant qu'elles soient rentables ; dans les deux cas elles se bornent à minimiser les pertes ; Elles ne seraient effectivement rentables que si elles contribuaient à créer plus de santé qu'elles n'en font disparaître en valeur absolue, en mobilisant des moyens au détriment d'autres urgences hospitalières.

Figure 8 : Bénéfice monétaire net différentiel entre les deux stratégies sur la population FAS évaluable



### Effort financier acceptable

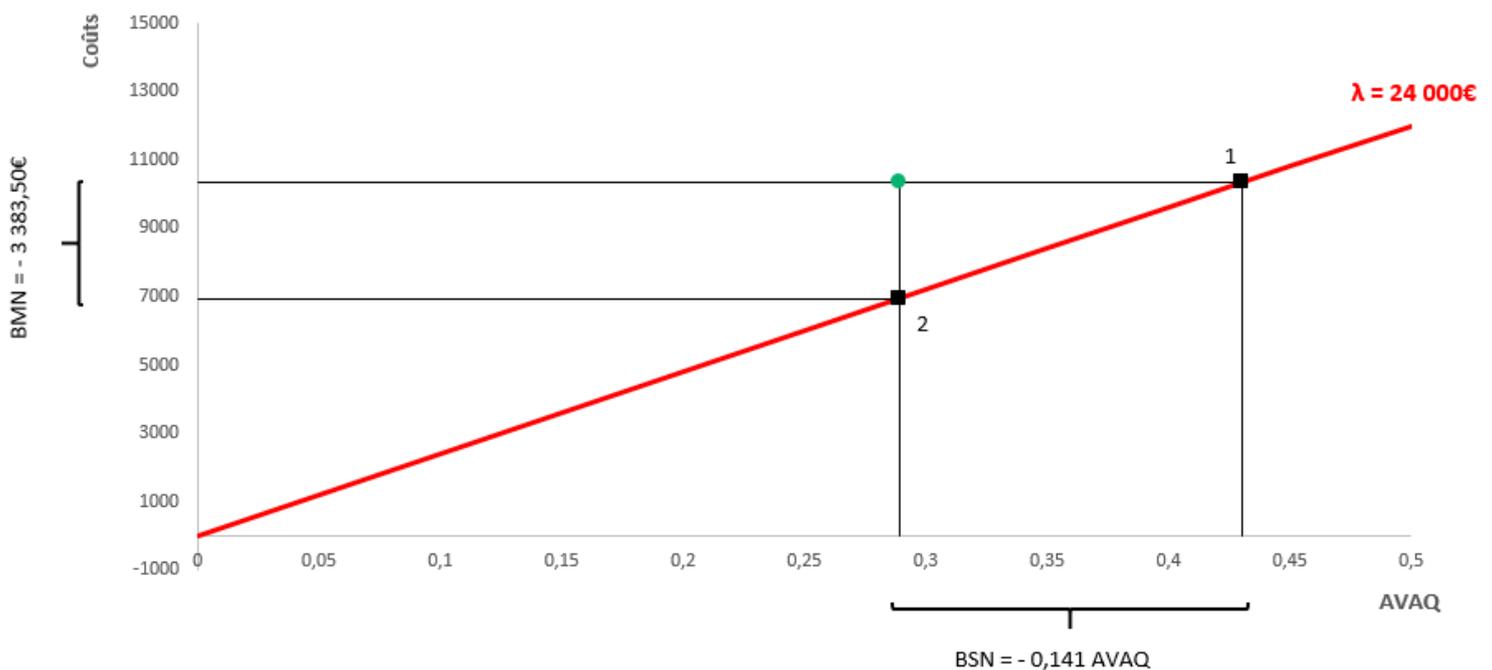
#### 4.4.5 Bénéfice monétaire net mesuré en valeur absolue et détermination de la valeur de lambda

La Figure 9 représente la relation qui existe entre le bénéfice monétaire net et le bénéfice de santé net, mesurés l'un et l'autre en valeur absolue dans un contexte déterministe, lorsque la stratégie « INVOS™ Utilisé » est mise en œuvre pour un consentement à payer de 24 000€. La droite de 24 000€ est le lieu géométrique de toutes les combinaisons de coût et d'efficacité qui permettent d'assurer l'équilibre du bénéfice monétaire net mesuré en valeur absolue, autrement dit de toutes celles qui permettent d'atteindre le point mort pour une disposition à payer de 24 000€. A toutes les valeurs supérieures à 24 000€, pourrait être potentiellement associée une série de droites pivotant sur elles-mêmes dans le sens contraire à celui des aiguilles d'une montre (non représentées) qui signeraient la nature déterministe de l'analyse de sensibilité faite sur les valeurs de lambda (Claxton et coll., 2015, et le diaporama de Day référencé dans HAS 2016).

Le point vert correspond à la situation actuelle de la stratégie "INVOS™ Utilisé". 10 320€ sont dépensés pour obtenir 0.289 AVAQ. Pour ce montant des dépenses engagées (10 320€) et pour une disposition à payer de 24 000€ des gestionnaires (point 1), l'équilibre des comptes hospitaliers ne pourrait être atteint que si la production nette de santé exprimée en AVAQ's s'élevait à 0,43 (point 1). Dans la situation actuelle, le bénéfice de santé net atteint péniblement 0, 289 AVAQ, la stratégie INVOS™ Utilisé engendre un bénéfice de santé net négatif égal à -0.141 AVAQ, autrement dit le recours à cette stratégie ne produit pas assez AVAQ par rapport aux sommes dépensées pour que les comptes soient équilibrés. C'est cette faible production d'AVAQ mesurée en valeur absolue qui est à l'origine des pertes monétaires.

A l'inverse pour un même niveau de santé de 0.289 AVAQ (point 2), et pour un consentement à payer de 24 000€, le point mort en termes de bénéfice monétaire net ne pourrait être atteint que si le niveau des dépenses engagées ne dépassait pas à 6 936€. Dans la mesure où les sommes effectivement dépensées se sont élevées à 10 320€, la stratégie "INVOS™ Utilisé" génère un bénéfice monétaire net négatif de - 3 384€, c'est-à-dire que l'utilisation INVOS™ génère un niveau de dépenses trop élevé par rapport au nombre d'AVAQ gagnées.

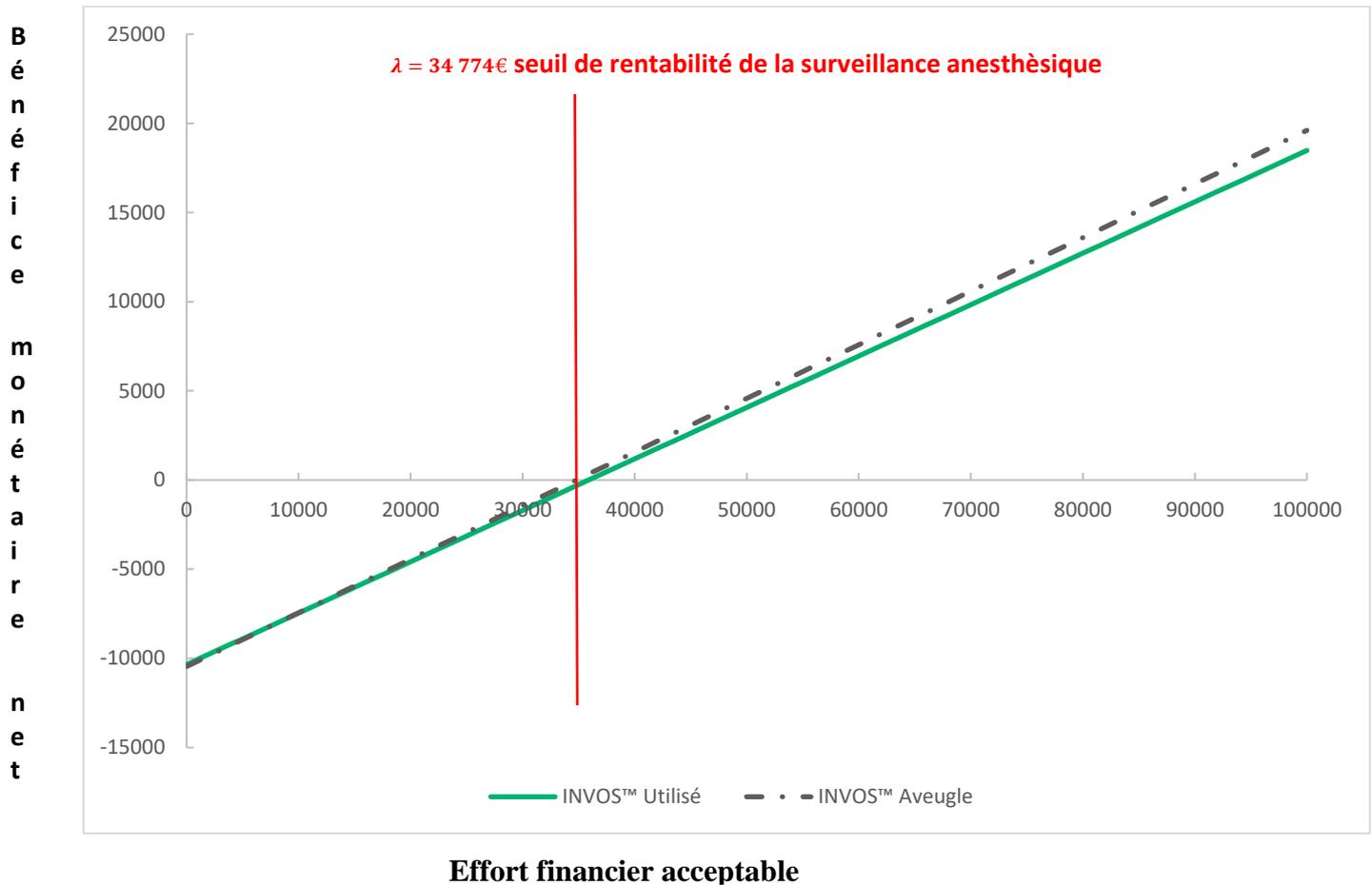
Figure 9 : Bénéfice monétaire net et bénéfice de santé net pour la stratégie INVOS™ Utilisé



Une analyse probabiliste conduite en termes de bénéfice monétaire net mesuré en valeur absolue, *quelque soit la valeur de  $\lambda$* , corrobore ces résultats. La Figure 10 présente le bénéfice monétaire net mesuré en valeur absolue pour chacune des stratégies. Un indicateur de résultat qui permet de répondre à la question : est-ce qu'en termes absolus, le niveau de santé monétarisés associés à « INVOS utilisé » excède-t-il ou non la quantité de santé perdue du fait de sa mise en oeuvre qui mobilise des moyens au détriment d'autres priorités hospitalières. Un BMN négatif signifie que la stratégie détruit plus de valeurs qu'elle n'en crée alors qu'un BMN positif signifie que sa mise en oeuvre crée plus de valeurs qu'elle n'en détruit contribuant ainsi à améliorer l'état de santé général de la communauté des patients hospitalisés.

Les BMNs des deux stratégies sont linéaires par rapport à  $\lambda$  et négatifs pour toutes les valeurs de  $\lambda$  inférieures à 34 000€ c'est-à-dire que les deux stratégies, ne sont pas contributives par rapport au niveau de santé de la communauté des patients hospitalisés. Elles sont susceptibles de la dégrader en mobilisant des ressources au détriment d'autres priorités hospitalières. Au-delà de ce seuil de rentabilité de 34 000€, les deux stratégies contribuent l'une comme l'autre à améliorer l'état de santé général des patients pris en charge en milieu hospitalier, mais la contribution de la surveillance anesthésique classique est supérieure à celle de la stratégie de surveillance par oxymétrie cérébrale. Les seuils de 34 774€ pour l'anesthésie classique et de 35 890€ pour l'oxymétrie cérébrale (non représentée) mesure la valeur du service rendu de la surveillance anesthésique. Il serait intéressant de la confronter à l'ampleur des efforts déployés pour d'autres prises en charge hospitalières, ce qui permettrait de vérifier si l'allocation des ressources tend ou non vers l'optimalité.

Figure 10 : Bénéfice monétaire net des deux stratégies sur la population FAS évaluable



#### 4.4.6 Courbes d'acceptabilité du bénéfice monétaire net

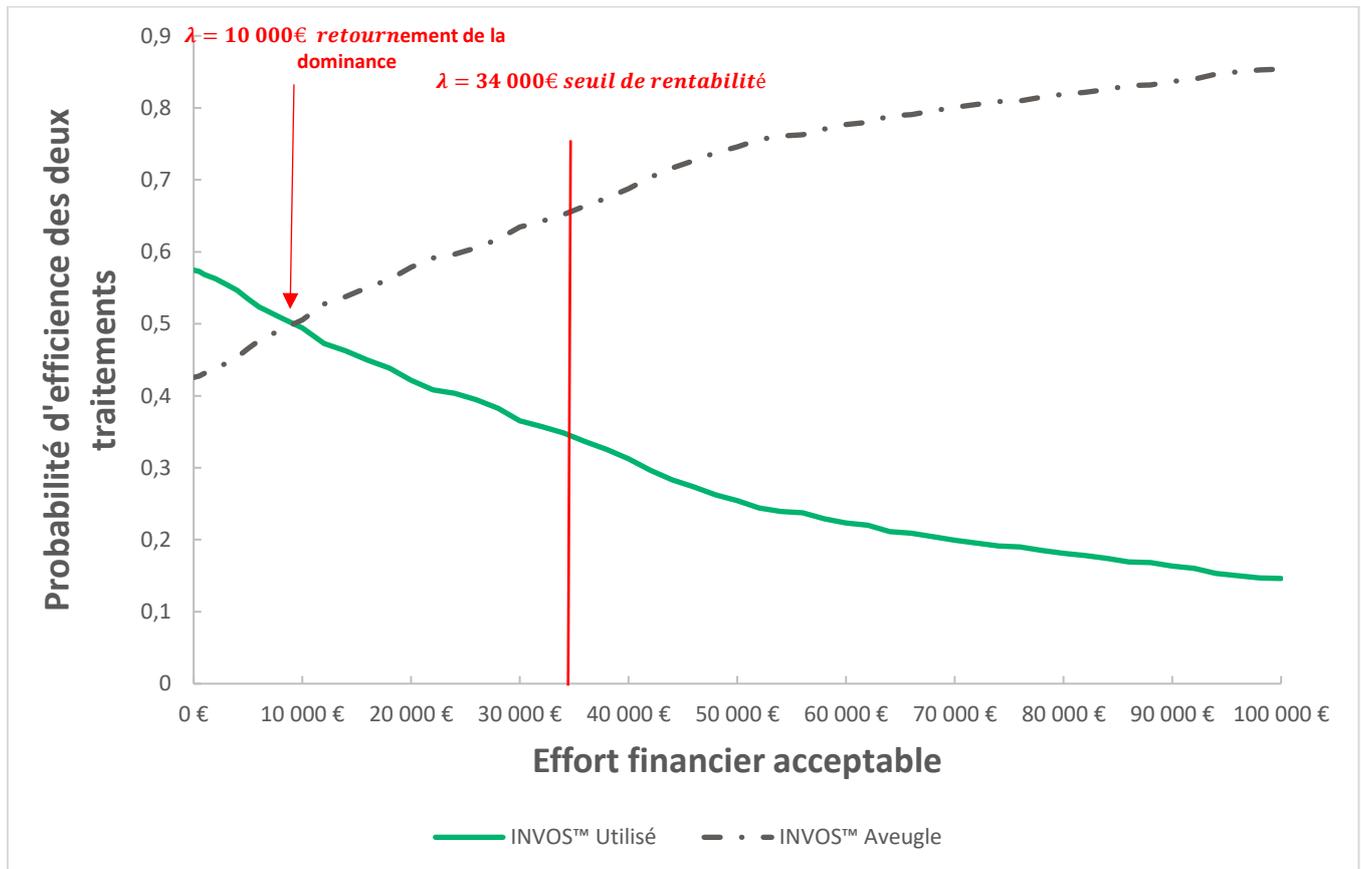
Les deux seuils identifiés dans les Figure 8 et 9 se retrouvent à partir des courbes d'acceptabilité du bénéfice monétaire net chacune des deux stratégies étudiées présentées sur la Figure 11.

Pour une valeur de l'effort financier acceptable inférieure à 10 000€, la stratégie de surveillance par oxymétrie cérébrale est celle dont la probabilité d'efficacité est la plus élevée. C'est également celle qui maximise le bénéfice monétaire net. Les bénéfices nets associés à chacune des stratégies sont négatifs. La stratégie de surveillance par oxymétrie cérébrale qui est identifiée comme étant la meilleure des deux stratégies comparées se contente en réalité d'être la stratégie du moindre mal qui minimise les pertes.

Pour une valeur de l'effort socialement acceptable comprise entre 10 000€ et 34 000€, la surveillance anesthésique classique est celle qui présente la probabilité d'être efficace la plus élevée et c'est également celle qui maximise le bénéfice net. Mais les bénéfices nets des deux stratégies demeurent négatifs, la surveillance anesthésique classique devient alors celle qui minimise les pertes de chance pour les autres malades hospitalisés en mobilisant des ressources au détriment de celles qui pourraient être affectées à d'autres services.

À partir de 34 000€, la stratégie habituelle est toujours celle qui a la probabilité la plus élevée d'être coût efficace. Dans ce cas, les bénéfices nets de chacune des stratégies sont positifs, mais la surveillance anesthésique traditionnelle est celle qui est la plus bénéfique pour la communauté des malades hospitalisés.

Figure 11 : Courbes d'acceptabilité des ratios coût efficacité des deux stratégies sur la population FAS évaluable



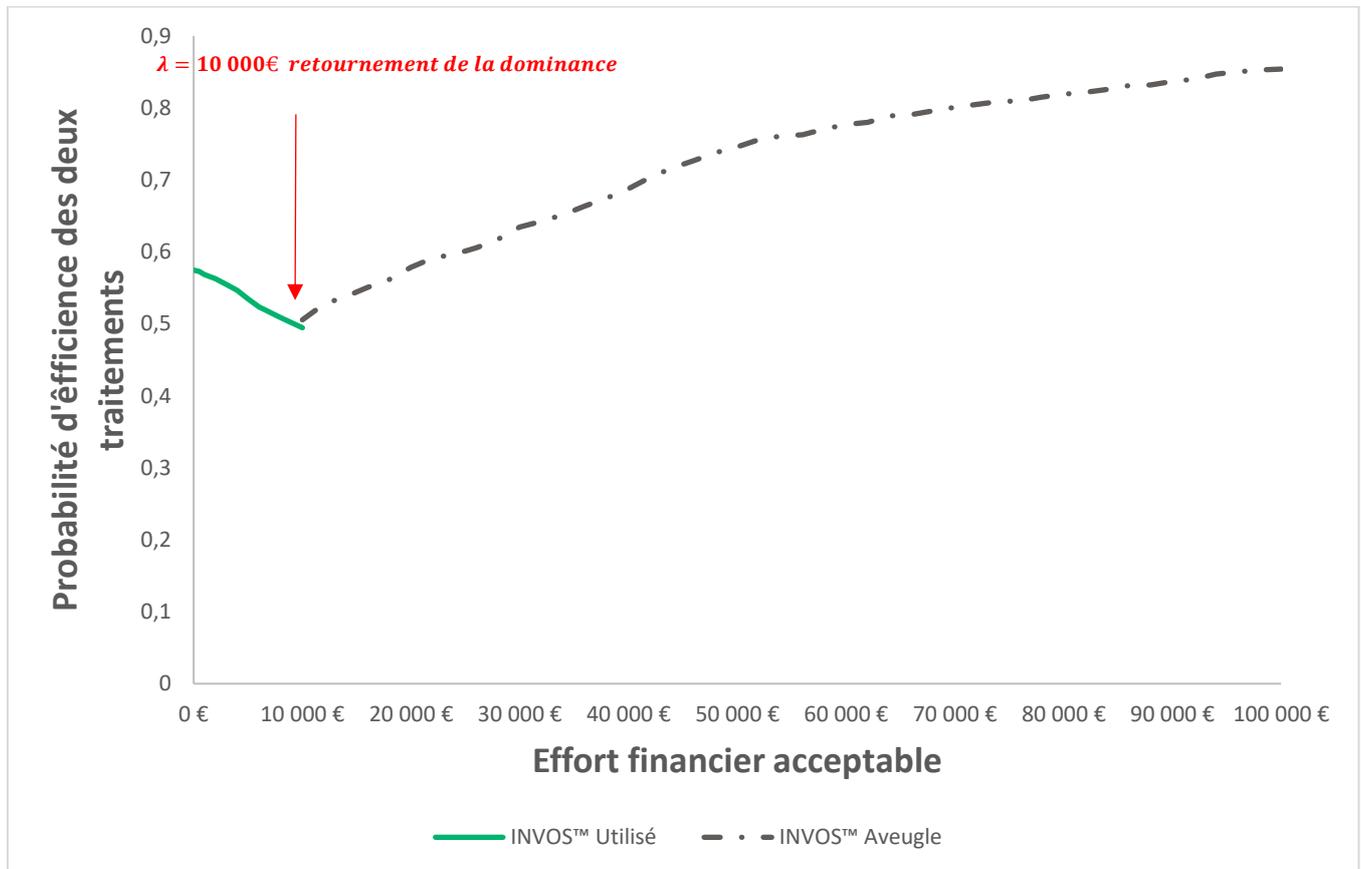
#### 4.4.7 Frontière des meilleurs traitements financièrement acceptables

À partir des répliques bootstrap, la frontière des meilleurs traitements financièrement acceptables (habituellement désignée dans le langage incompréhensible et erroné de la HAS sous le nom de courbe d'acceptabilité multioptions) peut être tracée. La frontière des meilleurs traitements est le lieu géométrique des options thérapeutiques qui maximisent le bénéfice monétaire net pour toutes les valeurs de  $\lambda$ .

La frontière des meilleurs traitements financièrement acceptables confirme que jusqu'au point de retournement de 10 000€, la stratégie de surveillance par oxymétrie cérébrale est la stratégie qui maximise le bénéfice monétaire net. Cependant, les bénéfices nets des deux stratégies sont négatifs. La stratégie de surveillance par oxymétrie cérébrale se borne dans ce contexte à mobiliser moins de ressources au détriment des moyens qui seraient susceptibles d'être déployés dans d'autres services, évitant ainsi une perte de chances pour les malades qui y sont soignés.

Au seuil de 10 000€, la probabilité que la stratégie de la surveillance par oxymétrie cérébrale soit efficace est égale à 0,5, mais du fait du léger décrochage observé entre les courbes, c'est en ce point que la stratégie de surveillance traditionnelle maximise le bénéfice net avec une probabilité qu'il soit obtenu, différente et très légèrement supérieure à la probabilité d'efficacité. Au-delà de ce seuil, c'est la surveillance anesthésique classique qui est clairement dominante.

Figure 12 : Frontière des meilleurs traitements pour la population FAS évaluable



#### 4.4.8 Analyse de sensibilité

L'analyse de sensibilité présente les résultats de l'analyse économique comparative réalisée sur la population FAS évaluable en intégrant une autre hypothèse quant à l'évaluation des patients décédés.

Cette hypothèse repose sur le fait qu'un patient décédé peut être évaluable si l'on convient d'associer une utilité de 0 à son décès comme décompté en tant que tel dans l'échelle EQ-5D et que l'on considère sa date de fin d'étude comme étant sa date décès. On dispose alors de deux scores d'utilité et d'une survie pour calculer les AVAQ.

L'analyse de sensibilité repose au départ sur les mêmes critères d'exclusion que ceux qui avaient été initialement utilisés pour définir des patients de la population FAS de 843 patients avec 425 dans le groupe Aveugle et 418 dans le groupe Utilisé. 33 patients avaient été exclus du FAS évaluable dans l'analyse principale et le demeurent dans l'analyse de sensibilité (15 Aveugle / 18 Utilisé) puisque qu'aucun questionnaire EQ-5D et aucun mapping n'était disponible pour évaluer les scores d'utilité. 27 patients avaient été également exclus du FAS évaluable dans le cadre de l'analyse principale et de sensibilité (15 Aveugle / 12 Utilisé) puisque leur score d'utilité initial à la visite d'inclusion n'était pas disponible ;

Dans l'analyse de sensibilité 91 patients ont été exclus du FAS évaluable (52 Aveugle / 39 Utilisé) alors que dans l'analyse principale, 97 patients avaient été écartés puisqu'on disposait uniquement de leur score d'utilité de la visite d'inclusion hors décès. 6 patients décédés ont donc été réintégrés dans l'analyse de sensibilité (4 décès avant J+30 et 2 décès après J+30) en leur imputant la valeur nulle correspondante au décès dans l'échelle EQ-5D. Les 3 patients qui sont décédés après J+30 avaient déjà été intégrés dans la

population FAS évaluable et ils n'ont pas été dénombrés une deuxième fois puisque nous disposons de leur score d'utilité à J+30 et donc de deux scores d'utilité.

La population FAS évaluable de l'analyse de sensibilité comprend 692 patients (343 Aveugle / 349 Utilisé) contre 686 patients dans l'analyse principale.

À la vue des données disponibles : la date d'intervention, les dates de remplissage des différents questionnaires, la date de fin d'étude, différentes hypothèses ont dû être adoptées :

- Si la date de remplissage du questionnaire J+30 n'est pas connue, on la calcule à priori à partir de la date d'intervention ;
- Si la date de remplissage du questionnaire J+120 n'est pas connue, on la remplace par la date de fin d'étude ;
- Si le score d'utilité de la visite J+120 n'est pas connu, elle est remplacée par le score de la visite J+30 selon l'hypothèse 'last observed carried forward' (LOCF) ;
- Lorsqu'un patient décède, son score d'utilité à la visite J+30 ou J+120 est de 0 associé à la date de fin d'étude (proxi de la date de décès – non renseignée). Trois cas de figure ont été rencontrés :
  - 4 patients qui sont décédés avant la visite J+30 (01718, 03604, 05819, 070660) ;
  - 2 patients qui sont décédés après la visite J+30 mais dont on ne dispose d'aucune donnée pour la visite J+30 (06477, 15049) ;
  - 3 patients qui sont décédés après la visite J+30 mais dont on dispose du score d'utilité associé à la visite J+30 (04464, 05471, 06183).
- La survie totale des patients a été calculée comme étant égale à la différence entre la date de remplissage du questionnaire J+120 et la date d'intervention ;
- Les survies sur les deux intervalles (J+0 – J+30 et J+30 – J+120) ont été calculées en procédant à une interpolation linéaire des utilités même en cas de décès ;
- Des incohérences sur les différentes dates ont été relevées notamment sur la date de fin d'étude et les dates de remplissage des deux questionnaires notamment des dates de fin d'étude avant des dates de remplissage de questionnaire dont on connaissait le score d'utilité ou des dates de fin d'étude remplies toutes en même temps pour des centres environ 1 an après la date d'intervention alors que la date de remplissage du questionnaire J+120 était connue.
- Des incohérences dans la définition de la population FAS notamment avec l'inclusion de certains patients qui avaient retiré leur consentement.

En intégrant ces 6 nouveaux patients décédés dans la population FAS évaluable de l'analyse de sensibilité, il n'y a pas de modifications majeures des utilités et des coûts dans les deux groupes.

- Utilité :
  - Aveugle : 0.301 → 0.305
  - Utilisé : 0.289 → 0.289
  - Différence : -0.012 → -0.016
- Coûts :
  - Aveugle : 10 465.49 → 10 663.94
  - Utilisé : 10 319.50 → 10 542.41
  - Différence : -145.99 → -121.53
- RDCR : 11 717.16 → 7 595.63

En termes de BMN, le seuil de retournement de dominance passe de 10 000€ à 6 000€. Et le seuil de rentabilité passe de 34 000€ pour les deux groupes à 38 000€ pour le groupe Utilisé et 36 000€ pour le groupe Aveugle.

Pour un seuil de l'effort socialement acceptable de 24 000€ (borne basse du NICE), la stratégie avec INVOS Utilisé était efficiente dans l'analyse principale (Figure 13). par rapport à son comparateur dans 40% des cas, le risque de se tromper en déclarant INVOS utilisé efficient est déjà majeur puisqu'il atteint 60%. L'analyse de sensibilité aggrave cette situation puisque la chance de faire le bon choix n'est plus que de 35% tandis que le risque de se tromper atteint 65% (Figure 14).

Pour un seuil de 36 000€ (borne haute du NICE), la probabilité d'efficience de la stratégie avec l'INVOS est de 34% dans l'analyse principale, elle baisse à 28% dans l'analyse de sensibilité. Le risque de se tromper en déclarant INVOS utilisé efficient atteint alors 72%.

Figure 13 : Courbes d'acceptabilité des deux interventions dans l'analyse principale

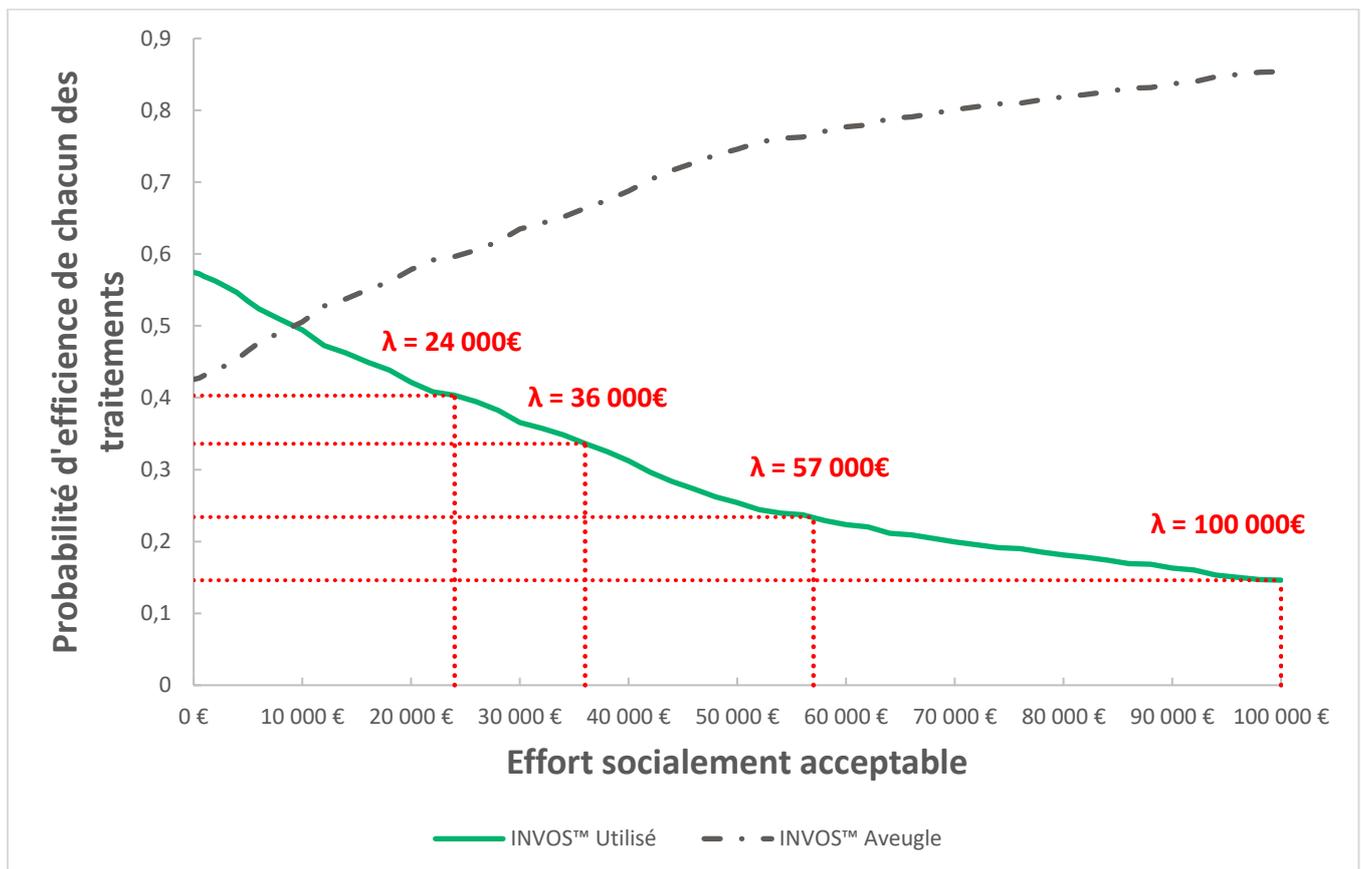


Figure 14 : Courbes d'acceptabilité des deux interventions dans l'analyse de sensibilité

#### 4.5 Analyse descriptive de la population NIRS

La deuxième analyse s'intéresse à une sous population en analyse perprotocole identifiée sur la base d'une baisse significative (>15%) de l'indicateur NIRS (Near-Infrared Spectroscopy) qui permettait de détecter

la souffrance cérébrale durant l'intervention. Cette population comprend 354 patients, dont 171 patients dans le groupe INVOS™ Utilisé et 183 patients dans le groupe INVOS™ Aveugle (Figure 1).

Les mêmes analyses que celles réalisées sur la population FAS sont présentées sur la population NIRS.

Les analyses descriptives de qualité de vie et de consommations de soins sont réalisées sur la population NIRS alors que les analyses économiques sont réalisées sur la population NIRS Évaluable.

#### 4.5.1 Qualité de vie

##### Échelle de qualité de vie SF-36

Le Tableau 23 présente les scores psychométriques du SF-36 pour les deux groupes de randomisation ainsi que les résultats du test de Wilcoxon-Mann-Whitney qui permet de déterminer s'il existe ou non une différence significative entre les groupes.

Tout comme sur la population FAS, les scores psychométriques du groupe INVOS™ Aveugle sont supérieurs aux scores d'utilité du groupe INVOS™ Utilisé.

Une différence significative existe entre les scores psychométriques des deux groupes pour la dimension Santé mentale à la visite Inclusion. Contrairement à la population FAS, les scores d'utilité ne sont plus significativement différents à la visite J+30 et J+120.

Les scores psychométriques de la dimension Bien-être social sont également significativement différents entre les deux groupes de randomisation à la visite Inclusion et J+120.

Tableau 23 : Score de qualité de vie du SF-36 par dimensions, visites et groupe de traitement de la population NIRS

Dimension	Visite	INVOS™ (moyenne±Ecart-type)		Wilcoxon-Mann-Whitney test bilatéral (p-value)	
		Aveugle	Utilisé		
PCS	PF - Fonctionnement physique	Inclusion	67,76 ± 27,48	67,47 ± 26,68	0,8187
		J+30	64,52 ± 29,60	60,41 ± 30,41	0,1876
		J+120	67,71 ± 29,87	65,40 ± 30,93	0,4596
	RP - Limitations liées à la santé physique	Inclusion	52,41 ± 38,65	52,70 ± 38,48	0,9735
		J+30	45,61 ± 40,13	46,32 ± 41,47	0,8802
		J+120	54,76 ± 40,46	51,83 ± 42,73	0,5740
	BP - Douleur physique	Inclusion	75,46 ± 27,63	71,45 ± 29,00	0,1830
		J+30	71,19 ± 27,07	65,75 ± 29,10	0,1150
		J+120	70,93 ± 27,99	69,95 ± 28,60	0,8748
	GH - Santé générale	Inclusion	58,86 ± 19,65	56,74 ± 21,50	0,4045
		J+30	58,03 ± 20,56	57,01 ± 21,18	0,6629
		J+120	57,94 ± 22,02	58,20 ± 21,04	0,9844
MCS	VT - Vitalité	Inclusion	56,05 ± 23,05	55,55 ± 21,42	0,6590
		J+30	51,79 ± 24,42	51,49 ± 23,47	0,9606
		J+120	57,48 ± 23,02	57,07 ± 21,83	0,8965
	MH - Santé mentale	Inclusion	71,88 ± 20,64	66,91 ± 21,25	<b>0,0244</b>
		J+30	72,88 ± 21,18	69,82 ± 20,59	0,1446
		J+120	74,05 ± 20,48	71,07 ± 20,56	0,1834
		Inclusion	67,62 ± 41,86	60,53 ± 43,64	0,1840

RE - Limitations liées à la santé mentale	J+30	59,86 ± 42,86	54,81 ± 42,80	0,3262
	J+120	66,42 ± 40,10	65,10 ± 42,01	0,8531
SF - Bien-être social	Inclusion	80,53 ± 22,72	74,56 ± 25,26	<b>0,0161</b>
	J+30	75,69 ± 25,35	72,25 ± 25,08	0,1280
	J+120	81,34 ± 22,61	75,44 ± 24,66	<b>0,0307</b>

Après avoir identifié les différences entre les groupes de traitement, il est important de vérifier l'évolution des scores psychométriques entre les visites. Le Tableau 24 présente les différences de ces scores entre les visites.

Les scores psychométriques des différences visites sont moins souvent significativement différents sur la population NIRS qu'ils ne l'étaient sur la population FAS évaluable. En effet, l'analyse sur la population NIRS présente peu de différence significative entre les visites.

De plus, on ne note pas dans le groupe de traitement INVOST™ Utilisé une évolution des scores psychométriques plus significative que celle observée dans le groupe INVOST™ Aveugle.

Tableau 24 : Différences des scores d'utilité entre les visites pour chaque groupe et par dimensions de la population NIRS

	Différence entre les visites	Bras de traitement	Moyenne des différences	Écart-type	Wilcoxon signed rank sum test (p-value)
PF - Fonctionnement physique	J+30 - Inclusion	INVOS™ Aveugle	-5,37	21,89	<b>0,004</b>
		INVOS™ Utilisé	-7,97	25,78	<b>0,008</b>
	J+120 - J+30	INVOS™ Aveugle	1,13	21,75	0,999
		INVOS™ Utilisé	4,32	28,02	<b>0,036</b>
	J+120 - Inclusion	INVOS™ Aveugle	-2,62	22,96	0,290
		INVOS™ Utilisé	-3,47	26,32	0,275
RP - Limitations liées à la santé physique	J+30 - Inclusion	INVOS™ Aveugle	-8,19	37,69	0,109
		INVOS™ Utilisé	-12,15	40,68	<b>0,043</b>
	J+120 - J+30	INVOS™ Aveugle	12,01	34,96	<b>&lt;0,001</b>
		INVOS™ Utilisé	4,13	33,25	0,999
	J+120 - Inclusion	INVOS™ Aveugle	2,73	38,81	0,298
		INVOS™ Utilisé	-4,57	39,99	0,260
BP - Douleur physique	J+30 - Inclusion	INVOS™ Aveugle	-5,28	26,68	0,054
		INVOS™ Utilisé	-4,75	26,82	0,129
	J+120 - J+30	INVOS™ Aveugle	1,02	27,76	0,999
		INVOS™ Utilisé	2,78	24,66	0,203
	J+120 - Inclusion	INVOS™ Aveugle	-4,31	25,24	<b>0,007</b>
		INVOS™ Utilisé	-2,11	23,35	0,203
GH - Santé générale	J+30 - Inclusion	INVOS™ Aveugle	-0,96	16,12	0,856
		INVOS™ Utilisé	1,23	13,58	0,276
	J+120 - J+30	INVOS™ Aveugle	-0,84	14,36	0,368
		INVOS™ Utilisé	-0,82	14,19	0,241
	J+120 - Inclusion	INVOS™ Aveugle	-1,45	16,31	0,516
		INVOS™ Utilisé	2,22	16,05	0,697
VT - Vitalité	J+30 - Inclusion	INVOS™ Aveugle	-6,25	21,44	<b>0,004</b>
		INVOS™ Utilisé	-3,73	19,19	0,141
	J+120 - J+30	INVOS™ Aveugle	4,79	18,47	0,059
		INVOS™ Utilisé	4,92	17,33	15,480
	J+120 - Inclusion	INVOS™ Aveugle	-0,33	18,59	0,624
		INVOS™ Utilisé	2,13	17,94	0,658
MH - Santé	J+30 - Inclusion	INVOS™ Aveugle	0,40	16,75	0,549
		INVOS™ Utilisé	2,26	14,99	0,775
		INVOS™ Aveugle	0,74	16,69	0,543

	J+120 - J+30	INVOS™ Utilisé	-0,52	17,71	0,917
	J+120 - Inclusion	INVOS™ Aveugle	1,73	17,13	0,358
RE - Limitations liées à la santé mentale	J+30 - Inclusion	INVOS™ Utilisé	3,18	17,40	<b>0,018</b>
		INVOS™ Aveugle	-8,84	39,47	<b>0,018</b>
	J+120 - J+30	INVOS™ Aveugle	-6,39	40,61	0,212
		INVOS™ Utilisé	5,60	38,16	0,262
	J+120 - Inclusion	INVOS™ Aveugle	8,12	40,85	0,243
		INVOS™ Utilisé	-1,93	34,24	0,999
SF - Bien-être social	J+30 - Inclusion	INVOS™ Aveugle	2,87	39,94	0,542
		INVOS™ Utilisé	-5,68	23,83	<b>0,004</b>
	J+120 - J+30	INVOS™ Aveugle	-3,41	22,75	<b>0,047</b>
		INVOS™ Utilisé	5,53	21,47	<b>0,002</b>
	J+120 - Inclusion	INVOS™ Aveugle	2,26	23,53	0,445
		INVOS™ Utilisé	-0,18	21,62	0,824
			0,37	23,67	0,912

### Échelle de qualité de vie EQ-5D-3L

Les mêmes analyses ont été réalisées sur le score d'utilité issu du questionnaire EQ-5D de la population NIRS.

Comme sur la population FAS évaluable, les scores d'utilité du groupe INVOS™ Aveugle sont supérieurs au score d'utilité du groupe INVOS™ Utilisé. Cependant la différence entre les deux scores d'utilité n'est pas significative.

Tableau 25 : Score d'utilité de l'EQ-5D par visite et par bras de randomisation de la population NIRS

Dimension	Visite	INVOS™		Wilcoxon-Mann-Whitney test bilatéral (p-value)
		Aveugle	Utilisé	
Score d'utilité général	Inclusion	0,72 ± 0,25	0,69 ± 0,25	0,5755
	J+30	0,74 ± 0,26	0,70 ± 0,29	0,2903
	J+120	0,74 ± 0,24	0,71 ± 0,26	0,3746

De même, le Tableau 26 ne présente aucune différence significative des scores d'utilité entre les visites, quel que soit le groupe de traitement.

Tableau 26 : Différence des scores d'utilité de l'EQ-5D entre les visites pour chaque groupe de randomisation de la population NIRS

Différence entre les visites	Bras de traitement	Moyenne de différence	Écart-type	Wilcoxon signed rank sum test (p-value)
J+30 - Inclusion	INVOS™ Aveugle	-0,005	0,21	0,844
	INVOS™ Utilisé	-0,001	0,24	0,991

J+120 - J+30	INVOS™ Aveugle	0,005	0,21	0,773
	INVOS™ Utilisé	0,006	0,23	0,911
J+120 - Inclusion	INVOS™ Aveugle	0,005	0,23	0,477
	INVOS™ Utilisé	0,015	0,22	0,519

#### 4.5.2 Consommations de ressources

Après avoir étudié l'efficacité de la surveillance par oxymétrie cérébrale sur la population NIRS, il est important d'analyser dans un second temps les coûts qu'elle engendre.

Au total en comptant les consommations de soins de ville des patients et des aidants, le groupe INVOS™ Aveugle coûte en moyenne 1 376€ alors que le groupe INVOS™ Utilisé coûte en moyenne 1 320€. Cette différence de consommations n'est pas significativement différente.

Contrairement aux analyses des consommations de soins de la population FAS, le groupe INVOS™ Aveugle de la population NIRS a une consommation de soins supérieure au groupe INVOS™ Utilisé de la population NIRS.

Il existe quelques différences significatives entre les deux groupes de randomisation :

- À la visite J+120 pour le poste généraliste du patient ( $p = 0.0412$ )
- À la visite J+90 pour le poste transport sanitaire du patient ( $p = 0.0311$ )
- À la visite J+60 pour le poste des soins médicaux de l'aidant familial ( $p = 0.0450$ )
- À la visite J+30 pour le poste des soins paramédicaux de l'aidant familial ( $p = 0.0365$ )

Tableau 27 : Consommations de soins de villes des patients et des aidants familiaux par visite et bras de randomisation de la population NIRS

	Visite	INVOS™						Wilcoxon-Mann-Whitney test bilatéral (p-value)	
		Aveugle (n = 182)			Utilisé (n = 171)				
		Somme	Moyenne	Écart-type	Somme	Moyenne	Écart-type		
Patient	Généraliste	Inclusion	4 673,16 €	25,68 €	23,69 €	4 225,44 €	24,71 €	22,47 €	0,7708
		J+30	3 609,81 €	19,83 €	28,18 €	3 469,89 €	20,29 €	26,29 €	0,6693
		J+60	2 882,25 €	15,84 €	18,92 €	2 910,23 €	17,02 €	19,99 €	0,6470
		J+90	2 518,47 €	13,84 €	18,78 €	2 826,28 €	16,53 €	27,93 €	0,4974
		J+120	2 266,62 €	12,45 €	18,48 €	2 714,35 €	15,87 €	18,71 €	<b>0,0412</b>
		Total	15 950,32 €	87,64 €	72,91 €	16 146,20 €	94,42 €	76,43 €	0,4278
	Spécialiste	Inclusion	6 085,95 €	33,44 €	64,52 €	5 278,58 €	30,87 €	39,04 €	0,5071
		J+30	1 536,61 €	8,44 €	25,61 €	1 923,94 €	11,25 €	32,84 €	0,3457
		J+60	1 759,16 €	9,67 €	45,27 €	1 960,47 €	11,46 €	25,95 €	0,0826
		J+90	1 695,43 €	9,32 €	26,03 €	2 521,57 €	14,75 €	53,88 €	0,5754
		J+120	1 491,59 €	8,20 €	30,59 €	1 439,47 €	8,42 €	22,97 €	0,3477
		Total	12 568,74 €	69,06 €	107,60 €	13 124,03 €	76,75 €	104,53 €	0,1646
Paramédicaux	Inclusion	2 673,68 €	14,69 €	56,69 €	2 913,69 €	17,04 €	58,86 €	0,4988	
	J+30	1 897,99 €	10,43 €	36,94 €	2 878,86 €	16,84 €	54,81 €	0,8646	

	J+60	2 005,85 €	11,02 €	42,54 €	2 220,37 €	12,98 €	45,11 €	0,6829	
	J+90	2 192,74 €	12,05 €	45,19 €	2 637,07 €	15,42 €	53,07 €	0,4069	
	J+120	2 301,36 €	12,64 €	48,29 €	2 744,57 €	16,05 €	54,89 €	0,6714	
	Total	11 071,61 €	60,83 €	166,85 €	13 394,56 €	78,33 €	205,61 €	0,9181	
Analyses biologiques	Inclusion	4 289,83 €	23,57 €	44,61 €	3 437,71 €	20,10 €	33,55 €	0,2015	
	J+30	1 819,54 €	10,00 €	31,58 €	2 249,54 €	13,16 €	34,52 €	0,2660	
	J+60	868,54 €	4,77 €	20,25 €	340,32 €	1,99 €	10,22 €	0,2047	
	J+90	700,68 €	3,85 €	17,86 €	480,59 €	2,81 €	13,34 €	0,8947	
	J+120	567,97 €	3,12 €	17,43 €	830,77 €	4,86 €	21,58 €	0,8286	
	Total	8 246,57 €	45,31 €	75,72 €	7 338,94 €	42,95 €	65,03 €	0,5839	
Actes d'imagerie	Inclusion	12 745,44 €	70,03 €	101,51 €	10 870,56 €	63,57 €	97,10 €	0,7306	
	J+30	8 686,90 €	47,73 €	83,98 €	8 536,52 €	49,92 €	99,80 €	0,5116	
	J+60	3 214,13 €	17,66 €	43,62 €	3 810,70 €	22,28 €	55,69 €	0,8712	
	J+90	1 857,56 €	10,21 €	31,11 €	2 818,96 €	16,49 €	45,05 €	0,2246	
	J+120	1 618,37 €	8,89 €	30,09 €	2 277,39 €	13,32 €	35,53 €	0,2293	
	Total	28 122,40 €	154,52 €	159,57 €	28 314,14 €	165,58 €	197,12 €	0,7467	
Transports sanitaires	Inclusion	4 512,47 €	24,79 €	82,35 €	3 494,85 €	20,44 €	63,90 €	0,9165	
	J+30	5 269,02 €	28,95 €	79,67 €	4 600,02 €	26,90 €	86,30 €	0,8858	
	J+60	1 282,15 €	7,04 €	32,26 €	771,35 €	4,51 €	27,36 €	0,4560	
	J+90	499,83 €	2,75 €	18,27 €	1 901,40 €	11,12 €	70,05 €	<b>0,0311</b>	
	J+120	893,65 €	4,91 €	21,28 €	305,74 €	1,79 €	11,17 €	0,1766	
	Total	12 457,18 €	68,45 €	147,91 €	11 073,34 €	64,76 €	165,50 €	0,9558	
Services personnels	Inclusion	1 120,54 €	6,19 €	29,96 €	1 234,54 €	7,26 €	52,92 €	0,7988	
	J+30	1 131,12 €	6,39 €	47,38 €	1 426,15 €	8,49 €	56,41 €	0,5650	
	J+60	705,19 €	5,00 €	34,15 €	1 244,03 €	7,04 €	47,02 €	0,2685	
	J+90	262,31 €	1,45 €	8,30 €	940,18 €	5,50 €	41,80 €	0,3515	
	J+120	428,57 €	2,38 €	20,41 €	1 276,09 €	7,46 €	59,24 €	0,3368	
	Total	3 847,73 €	21,14 €	102,65 €	6 120,98 €	35,80 €	214,82 €	0,9694	
Total	Inclusion	35 904,27 €	197,28 €	228,85 €	31 371,75 €	183,46 €	184,63 €	0,8681	
	J+30	238 050,39 €	130,80 €	170,40 €	24 917,02 €	145,71 €	199,65 €	0,6076	
	J+60	12 889,28 €	70,82 €	110,33 €	13 100,32 €	76,61 €	104,68 €	0,4014	
	J+90	9 699,04 €	53,29 €	84,77 €	14 126,06 €	82,61 €	147,92 €	0,2040	
	J+120	9 376,08 €	51,52 €	89,73 €	11 588,38 €	67,77 €	109,32 €	0,0754	
	Total	91 674,06 €	503,70 €	428,68 €	95 103,53 €	556,16 €	513,22 €	0,4243	
Aidant	Médicaux	Inclusion	2 418,65 €	13,29 €	36,21 €	2 297,73 €	13,44 €	31,73 €	0,6452
		J+30	1 845,24 €	10,14 €	24,05 €	1 811,07 €	10,59 €	29,99 €	0,2580
		J+60	2 310,46 €	12,69 €	50,61 €	1 273,97 €	7,45 €	24,93 €	<b>0,0450</b>
		J+90	1 034,39 €	5,68 €	16,01 €	1 318,99 €	7,71 €	22,22 €	0,6458
		J+120	1 312,90 €	7,21 €	19,11 €	1 347,95 €	7,88 €	23,37 €	0,5787
		Total	8 921,63 €	49,02 €	106,85 €	8 049,72 €	47,07 €	98,50 €	0,5845

Paramédicaux	Inclusion	1 367,34 €	7,51 €	41,84 €	1 760,10 €	10,29 €	41,83 €	0,1420
	J+30	359,39 €	1,97 €	15,57 €	1 747,99 €	10,22 €	51,33 €	<b>0,0365</b>
	J+60	528,30 €	2,90 €	23,52 €	1 356,97 €	7,94 €	39,47 €	0,1048
	J+90	354,12 €	1,95 €	16,91 €	975,90 €	5,71 €	35,18 €	0,2660
	J+120	439,59 €	2,42 €	19,68 €	4 124,58 €	24,12 €	225,76 €	0,1012
	Total	3 048,73 €	16,75 €	73,03 €	9 965,53 €	58,28 €	269,44 €	0,0707
Aide	Inclusion	29 133,97 €	160,08 €	784,25 €	20 975,10 €	122,66 €	736,82 €	0,9094
	J+30	41 637,73 €	228,78 €	1 219,63 €	40 081,41 €	234,39 €	1 134,06 €	0,8671
	J+60	24 498,52 €	134,61 €	961,99 €	12 234,66 €	71,55 €	275,19 €	0,9132
	J+90	22 065,22 €	121,24 €	962,25 €	15 220,33 €	89,01 €	465,65 €	0,8648
	J+120	20 349,74 €	111,81 €	945,96 €	16 692,48 €	97,62 €	877,60 €	0,6391
	Total	137 686,18 €	756,52 €	3 990,21 €	105 203,98 €	615,23 €	2 109,97 €	0,8356
Médicaments	Inclusion	2 055,04 €	11,29 €	26,49 €	2 137,28 €	12,50 €	34,81 €	0,7198
	J+30	1 914,78 €	10,51 €	23,82 €	1 308,67 €	7,65 €	19,81 €	0,2368
	J+60	1 621,23 €	8,91 €	22,66 €	1 153,09 €	6,74 €	17,22 €	0,6752
	J+90	1 886,14 €	10,36 €	40,24 €	1 190,26 €	6,96 €	19,89 €	0,2138
	J+120	1 577,15 €	8,67 €	24,03 €	1 610,47 €	9,42 €	40,27 €	0,7515
	Total	9 066,04 €	49,81 €	103,39 €	7 399,78 €	43,27 €	104,80 €	0,2364
Total	Inclusion	34 974,99 €	192,17 €	791,80 €	27 170,21 €	158,89 €	754,93 €	0,8176
	J+30	45 758,13 €	251,42 €	1 222,85 €	44 949,14 €	262,86 €	1 138,24 €	0,8946
	J+60	28 958,50 €	159,11 €	966,88 €	16 018,70 €	93,68 €	294,98 €	0,6645
	J+90	25 339,86 €	139,23 €	963,19 €	18 705,48 €	109,39 €	473,46 €	0,9329
	J+120	236 793,37 €	130,11 €	950,47 €	23 775,48 €	139,04 €	907,41 €	0,7563
	Total	158 722,57 €	872,10 €	3 998,06 €	130 619,00 €	763,85 €	2 191,90 €	0,6176
Total	Inclusion	70 879,26 €	389,45 €	880,75 €	58 541,96 €	342,35 €	785,99 €	0,9933
	J+30	39 563,52 €	382,02 €	1 252,55 €	69 866,17 €	408,57 €	1 166,24 €	0,6202
	J+60	41 847,79 €	229,93 €	995,87 €	29 119,02 €	170,29 €	325,12 €	0,5168
	J+90	35 038,90 €	192,52 €	969,99 €	32 831,54 €	192,00 €	550,59 €	0,2226
	J+120	33 055,46 €	181,62 €	957,43 €	35 363,86 €	206,81 €	325,83 €	0,2078
	Total	250 396,63 €	1 375,81 €	4 080,27 €	225 722,54 €	1 320,01 €	2 380,48 €	0,6171

En prenant en compte les consommations hospitalières en plus des consommations de ville, le coût moyen des patients du groupe INVOST<sup>TM</sup> Aveugle est de 10 587€ et le coût moyen des patients du groupe INVOST<sup>TM</sup> Utilisé est de 10 550€. La différence entre les deux groupes est faible.

Tableau 28 : Comparaison des consommations de soins de ville et hospitalières entre les groupes de traitement de la population NIRS

		INVOS™						Wilcoxon-Mann-Whitney test bilatéral (p-value)
		Aveugle			Utilisé			
		Somme	Moyenne	Écart-type	Somme	Moyenne	Écart-type	
Patient	Soins de ville	91 674,06 €	503,70 €	428,68 €	95 103,53 €	556,16 €	513,22 €	0,4243
	Hospitalisation	1 676 524,90 €	9 211,68 €	7 625,81 €	1 578 405,07 €	9 230,44 €	5 444,38 €	0,1669
	Total	1 768 198,96 €	9 715,38 €	7 741,82 €	1 673 508,60 €	9 786,60 €	5 504,24 €	0,3464
Aidant	Soins de ville	158 722,57 €	872,10 €	3 998,06 €	130 619,00 €	763,85 €	2 191,90 €	0,6176
Total		1 926 921,53 €	10 587,48 €	8 800,40 €	1 804 127,61 €	10 550,45 €	6 394,28 €	0,2453

#### 4.6 Analyse économique de la population NIRS évaluable

Après l'analyse séparée des coûts et des effets de la nouvelle surveillance lors d'une endartériectomie carotidienne, l'analyse simultanée coût-résultat a été réalisée sur la population NIRS.

Tout comme pour la population FAS, le critère principal de jugement de l'analyse économique les années de vie ajustée sur la qualité n'a pas été documenté chez certains patients. En utilisant les mêmes hypothèses que pour la population FAS évaluable, 293 patients ont été inclus dans l'analyse coût-résultat de la population NIRS avec 153 patients dans le groupe contrôle et 140 patients dans le groupe expérimental (Figure 2).

Le Tableau 29 présente les résultats des scores d'utilité, de survie et de qualité de vie des deux groupes de traitement. Dans la population NIRS évaluable, les scores d'utilité du groupe contrôle sont supérieurs aux scores d'utilité du groupe expérimental.

Les survies des patients dans les deux groupes sont identiques égales à 4.058 mois soit 0.334 année. La qualité de vie moyenne obtenue pour le groupe INVOS™ Utilisé est de 3.508 mois soit 0.288 année. La qualité de vie moyenne obtenue pour le groupe INVOS™ Aveugle est de 3.655 mois soit 0.30 année.

Tableau 29 : Comparaison des résultats d'utilité, de survie et de qualité de vie entre les deux groupes de la population NIRS évaluable

	INVOS™ Utilisé	INVOS™ Aveugle	Différentiel
Utilité	0,713	0,739	-0,027
Survie en mois	4,058	4,059	-0,002
MVAQ	3,508	3,655	-0,148
Survie en année	0,334	0,334	0,000
AVAQ	0,288	0,300	-0,012

Durant un suivi de 5 mois après l'opération, les patients du groupe INVOS™ Utilisé ont coûté 10 345€ et les patients du groupe INVOS™ Aveugle 10 431€. La différence entre ces deux consommations n'est pas significative ( $p = 0.61$ ). Concernant l'efficacité, les années de vie ajustées sur la qualité ont été estimées à 0.29 pour le groupe INVOS™ Utilisé et 0.30 pour le groupe INVOS™ Aveugle. La différence entre les deux groupes n'est pas significative ( $p = 0.31$ ).

L'utilisation de la surveillance par oxymétrie cérébrale par rapport à une surveillance habituelle est moins chère, mais aussi moins efficace.

À partir de ces coûts et ces effets, le RDCR a été estimé à 7 147€ / AVAQ. Ce ratio est positif, par conséquent un arbitrage entre les coûts et les effets doit être réalisé.

Tableau 30 : Résultats de l'analyse coût-efficacité de la population NIRS évaluable

Traitement	N	Coût (€)	p-value	+/-	AVAQ	p-value	+/-	RDCR (€)
INVOS™ Utilisé	140	10 343,98	0,61	-86,91	0,288	0,31	-0,012	7 147,20
INVOS™ Aveugle	153	10 430,89			0,300			

#### 4.6.1 Ellipse de confiance

La mise en place du bootstrap non paramétrique a permis de documenter le plan coût-efficacité (Figure 15).

Il est également important de remarquer que la différence des effets est proche de 0 puisqu'elle est comprise entre -0.06 et 0.03.

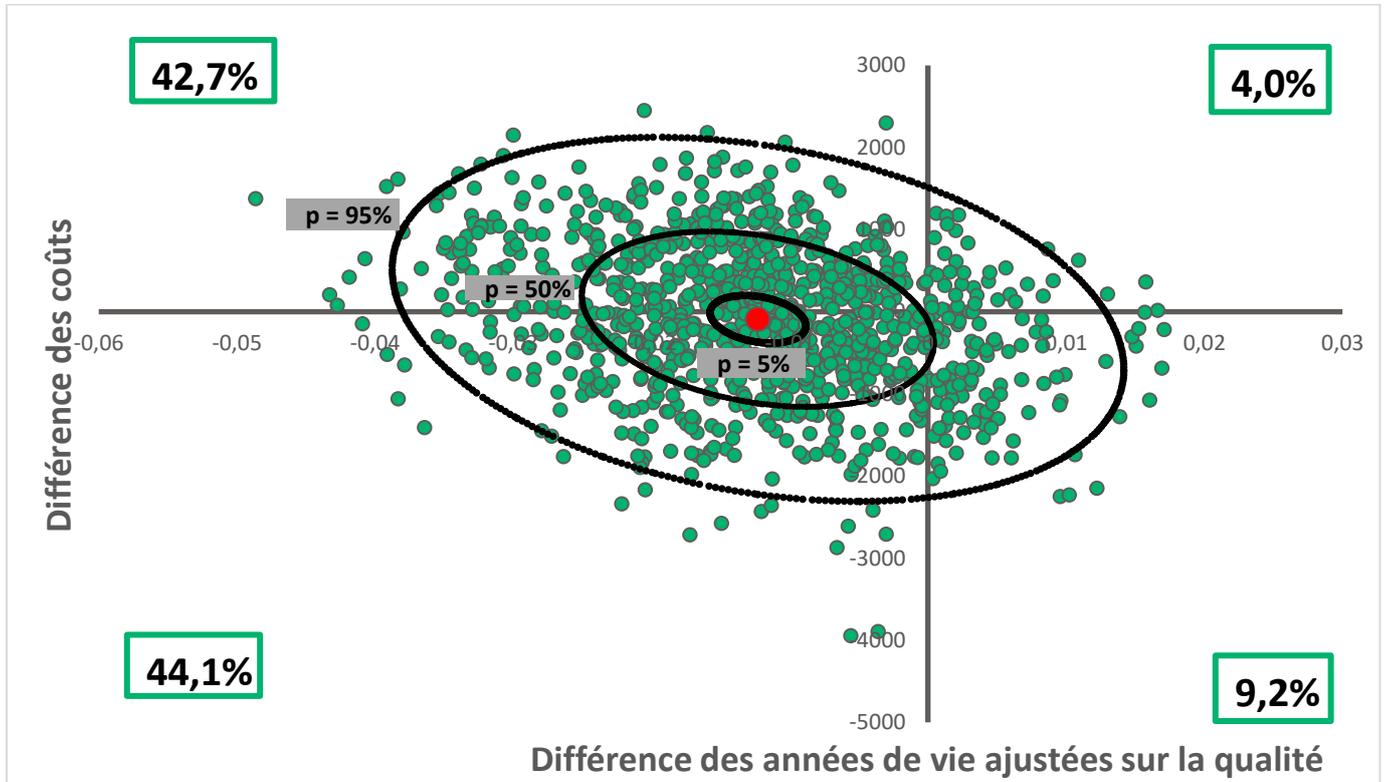
La surveillance par oxymétrie cérébrale est moins efficace que la surveillance optimisée dans 86.8% des réplifications bootstrap.

44.1% des simulations se trouvent dans le quadrant QIII c'est-à-dire qu'elles présentent une différence de coûts négative et une différence d'efficacité négative. Un arbitrage entre les coûts et les effets doit ainsi être réalisé.

De plus, 42.7% des réplifications bootstrap se trouvent dans le quadrant QIV où l'intervention est estimée plus chère et moins efficace. Dans ce cas, la nouvelle intervention n'est pas adoptée.

À l'opposé, 9.2% des réplifications ont estimé la nouvelle intervention plus efficace et moins chère, ce qui est le cas idéal.

Figure 15 : Plan coût-efficacité de l'analyse en population NIRS évaluable



#### 4.6.2 Bénéfice monétaire net différentiel

Dans le cadre de l'analyse coût-efficacité de la population NIRS évaluable, le problème de l'incertitude autour du RDCR se pose également. En effet, les points qui illustrent les différences d'efficacité et de coût sont localisés dans les différents quadrants du plan coût-efficacité.

Une analyse en termes de bénéfice monétaire net différentiel a donc été conduite. Ses résultats à partir des données de l'étude sont présentés dans le Tableau 31.

Pour un seuil de l'effort socialement acceptable égal à 24 000€, le bénéfice monétaire net de la surveillance par oxymétrie cérébrale en comparaison à une surveillance normale est égal à -205€.

Avec  $\lambda = 0\text{€}$ , le bénéfice monétaire net différentiel est égal à 87€. Dans ce cas-là,

Tableau 31 : Calcul algébrique du bénéfice monétaire net de la population NIRS évaluable

	Moyenne	SD	SE	95% IC	
<b>INVOS™ Aveugle (N = 153 )</b>					
Coût	10 430,89	8 475,30	685,19	9 087,92	11 773,86
AVAQ	0,300	0,092	0,007	0,286	0,315
Corrélation :	-0,2051	(p = 0,011)			
<b>INVOS™ Utilisé (N = 140 )</b>					
Coût	10 343,98	6 449,58	545,09	9 275,60	11 412,36
AVAQ	0,288	0,099	0,008	0,272	0,305
Corrélation :	-0,3755	(p = <0,0001)			

Différentiel					
Coût	-86,91	-	875,56	-1 803,01	1 629,19
AVAQ	-0,012	-	0,011	-0,034	0,010
Corrélation : -0,0000353					
Bénéfice monétaire net différentiel					
$\lambda = 0$	86,91		875,559	-1 629,19	1 803,01
$\lambda = 24\ 000$	-204,93		915,847	-1 999,99	1 590,13
$\lambda = 57\ 000$	-606,21		1 083,347	-2 729,57	1 517,15
$\lambda = 100\ 000$	-1 129,09		1 421,042	-3 914,33	1 656,15

Dans le cadre de l'analyse du bénéfice monétaire net différentiel, des régressions linéaires ont été réalisées afin de prendre en compte des variables exogènes pouvant influencer les résultats (Tableau 32).

Les mêmes variables explicatives exogènes ont été intégrées dans le modèle afin de voir l'influence de ces facteurs sur le bénéfice monétaire net différentiel.

Comme précédemment, les régressions ont été réalisées pour des valeurs de l'effort socialement acceptable égales à 0€, 24 000€, 57 000€ et 100 000€.

En prenant en compte les variables exogènes, le bénéfice monétaire net différentiel (BMND) diminue. En effet, lorsque l'effort socialement acceptable est à 24 000€, le bénéfice monétaire net différentiel est de 50€ alors qu'il était de -205€ avec le calcul algébrique.

L'étude des estimateurs des variables exogènes montre que l'âge du patient n'a pas d'influence sur le BMND ( $p > 0.05$ ). De même, la pose d'un shunt n'a pas d'impact sur la valeur du BMND.

Cependant, il existe un effet centre. En effet, le centre 5 qui correspond à l'Hôpital Pellegrin à Bordeaux a un impact négatif significatif sur le BMND ( $p < 0.05$ ) pour les valeurs de  $\lambda$  allant de 57 000 à 100 000€. Cela signifie que les patients coûtent plus cher pour moins d'efficacité.

Tableau 32 : Résultats des régressions sur le bénéfice monétaire net de la population NIRS évaluable

	BMN $\lambda = 0\text{€}$ /se / p-value	BMN $\lambda = 24\ 000\text{€}$ /se /p-value	BMN $\lambda = 57\ 000\text{€}$ /se / p-value	BMN $\lambda = 100\ 000\text{€}$ /se /p-value	Efficacité / se / p-value
N = 293					
Constante	-15398,000	-8416,789	1182,538	13691,000	0,291
	4419,586	4931,211	6048,713	7901,727	0,055
	<b>0,001</b>	<b>0,089</b>	<b>0,845</b>	<b>0,084</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Covariables					
Shunt	1670,701	896,055	-169,084	-1556,992	-0,032
	1424,997	1590,354	1950,714	2548,312	0,018
	0,242	0,574	0,931	0,542	0,070
Age	91,406	104,008	121,336	143,914	0,001
	54,400	60,713	74,470	97,284	0,001
	0,094	0,088	0,104	0,140	0,438
Centre 1	-2738,990	-3508,993	-4567,748	-5947,337	-0,032
	2132,872	2390,371	2919,742	3814,201	0,027

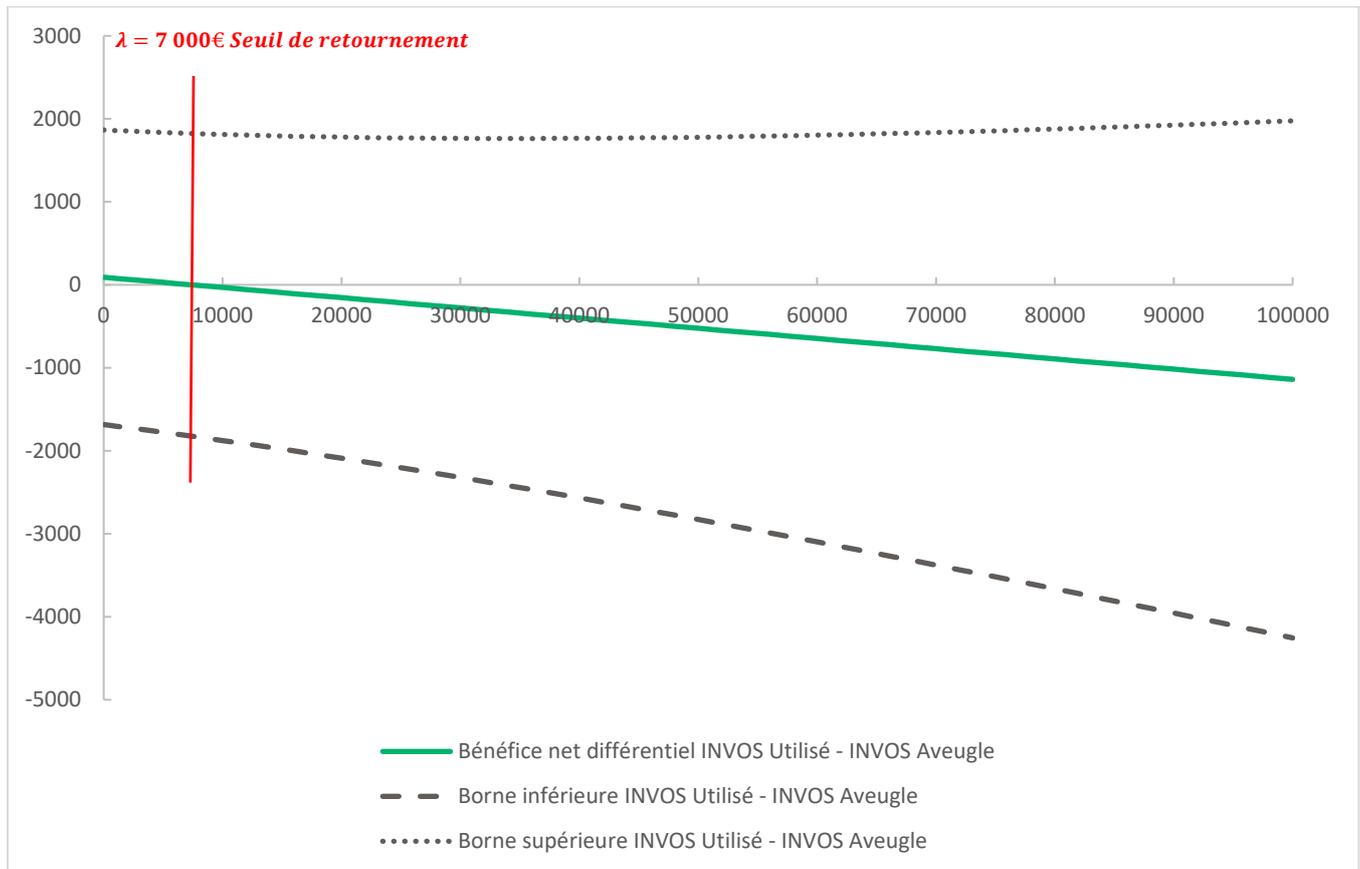
	0,200	0,142	0,119	0,120	0,227
Centre 2	-1332,533	-1385,858	-1459,180	-1554,721	-0,002
	2735,885	3053,358	3745,222	4892,564	0,034
	0,637	0,650	0,697	0,751	0,948
Centre 3	-421,807	-183,833	143,382	569,752	0,010
	3071,640	3428,075	4204,845	5492,993	0,038
	0,891	0,957	0,973	0,918	0,795
Centre 4	-1230,499	-2329,828	-3841,405	-5811,036	-0,046
	2832,897	3161,628	3878,025	5066,051	0,035
	0,664	0,462	0,323	0,252	0,195
Centre 5	-3473,218	-4821,700	-6674,487	-9088,725	-0,056
	2370,433	2645,299	3244,945	4239,029	0,038
	0,144	0,070	<b>0,041</b>	<b>0,033</b>	0,058
Centre 6	383,449	-841,363	-2525,481	-4719,936	-0,051
	3262,862	3641,486	4466,614	5834,955	0,041
	0,907	0,818	0,572	0,419	0,210
Centre 7	1221,410	1522,442	1936,362	2475,711	0,013
	4288,637	4786,293	5870,823	7669,341	0,053
	0,776	0,751	0,742	0,747	0,814
Centre 8	1247,998	1549,320	1963,638	2503,507	0,013
	3555,141	3967,681	4866,722	6357,635	0,044
	0,726	0,697	0,687	0,694	0,777
Centre 11	-4770,071	-5143,835	-5664,886	-6339,922	-0,016
	4852,424	5415,502	6642,606	8677,558	0,060
	0,327	0,343	0,395	0,466	0,795
Centre 12	-3837,336	-4839,034	-6216,369	-8011,078	-0,042
	2462,058	2747,756	3370,373	4402,881	0,031
	0,120	0,079	0,066	0,070	0,174
Centre 13	612,061	2509,919	5119,474	8519,802	0,079
	7883,464	8798,265	10792,000	14098,000	0,098
	0,938	0,776	0,636	0,546	0,421
Centre 14	-757,355	-1864,034	-3385,716	-5369,515	-0,046
	2609,945	2912,804	3572,819	4667,347	0,032
	0,772	0,523	0,344	0,251	0,157
Centre 15	-157,062	-308,795	-517,427	-789,280	-0,006
	3227,523	3602,047	4418,238	5771,758	0,040
	0,961	0,932	0,907	0,891	0,875
Centre 16	-1015,286	-729,939	-337,563	173,702	0,012
	2907,564	3244,959	3980,238	5199,577	0,036
	0,727	0,822	0,933	0,973	0,743
Centre 17	323,598	992,208	1911,547	3109,473	0,028

	2794,486	3118,760	3825,443	4997,361	0,035
	0,908	0,751	0,618	0,534	0,423
Centre 18	-84,691	-403,857	-842,709	-1414,548	-0,013
	3341,454	3729,198	4574,200	5975,499	0,042
	0,980	0,914	0,854	0,813	0,749
<i>Effet de Traitement</i>					
INVOS™ Utilisé	<b>290,880</b>	<b>50,475</b>	<b>-280,082</b>	<b>-710,808</b>	-0,010
	919,173	1025,834	1258,279	1643,750	0,011
	0,752	0,961	0,824	0,666	0,382
R <sup>2</sup>	0,056	0,064	0,074	0,080	0,083
F(19,272 )	0,850	0,990	1,140	1,240	1,300
Prob > F	0,651	0,478	0,314	0,225	0,182

La Figure 16 présente le bénéfice différentiel monétaire net calculé à partir des répliques bootstrap. Son intervalle de confiance a également été calculé pour caractériser l'incertitude autour du BMND. Le calcul de l'intervalle de confiance est plus aisé du fait de la linéarité du BMND.

Jusqu'à une valeur de la propension à payer égale à 7 000€, le BDMN est positif ce qui signifie que le BMN de la stratégie innovante est supérieur au BMN de la stratégie habituelle. La stratégie de surveillance par oxymétrie cérébrale est privilégiée par rapport à la stratégie optimisée. Au-delà du seuil de 7 000€, le BDMN est négatif ainsi la stratégie privilégiée est la surveillance optimisée habituelle.

Figure 16 : Bénéfice monétaire net différentiel entre les deux stratégies pour la population NIRS évaluable



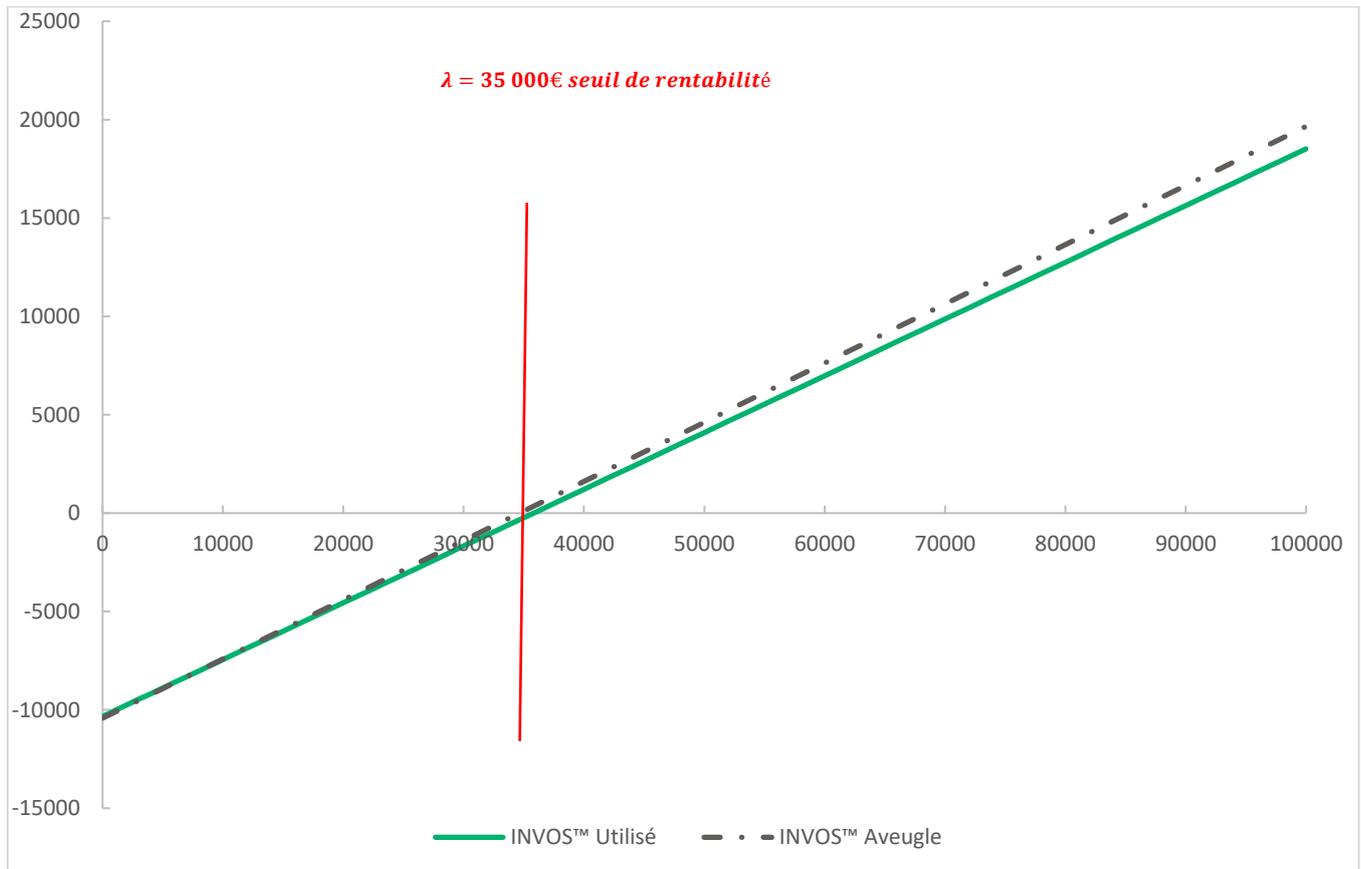
#### 4.6.3 Bénéfice monétaire net mesurée en valeur absolue et détermination de la valeur de $\lambda$ NIRS évaluable

L'analyse du bénéfice monétaire net mesuré en valeur absolue et non plus en différentiel nous donne une information sur la stratégie qui a le bénéfice monétaire net le plus élevé en fonction des valeurs de  $\lambda$ . La Figure 17 présente le bénéfice monétaire net associé à chacune des stratégies. Le signe de ce bilan peut être positif ou négatif. Un BMN négatif signifie que la stratégie qui dégage un tel résultat détruit plus de valeurs qu'elle n'en crée alors qu'un BMN positif signifie que la mise en œuvre de la stratégie est bénéfique pour la santé de la population.

Les BMN des deux stratégies sont très proches ce qui justifie que les bénéfices monétaires nets différentiels BMND de la Figure 16 aient une ordonnée à l'origine comprise entre 90€ et -1100€.

Le seuil de rentabilité est celui pour lequel les stratégies d'intérêt ne dégagent ni bénéfice ni perte. Il est atteint lorsque la valeur de l'effort financier socialement acceptable est égale à 35 000€. En deçà de 35 000€, les BMN des deux stratégies sont négatifs c'est-à-dire que les deux stratégies détruisent plus de valeurs pour la société qu'elles n'en créent. Après ce seuil, les deux stratégies dégagent un bénéfice positif pour la collectivité. Le BMN de la stratégie de surveillance anesthésique optimisée est supérieur à celui de la surveillance par oxymétrie cérébrale.

Figure 17 : Bénéfice monétaire net pour chacune des stratégies pour la population NIRS évaluable



#### 4.6.4 Courbes d'acceptabilité du bénéfice monétaire net NIRS évaluable

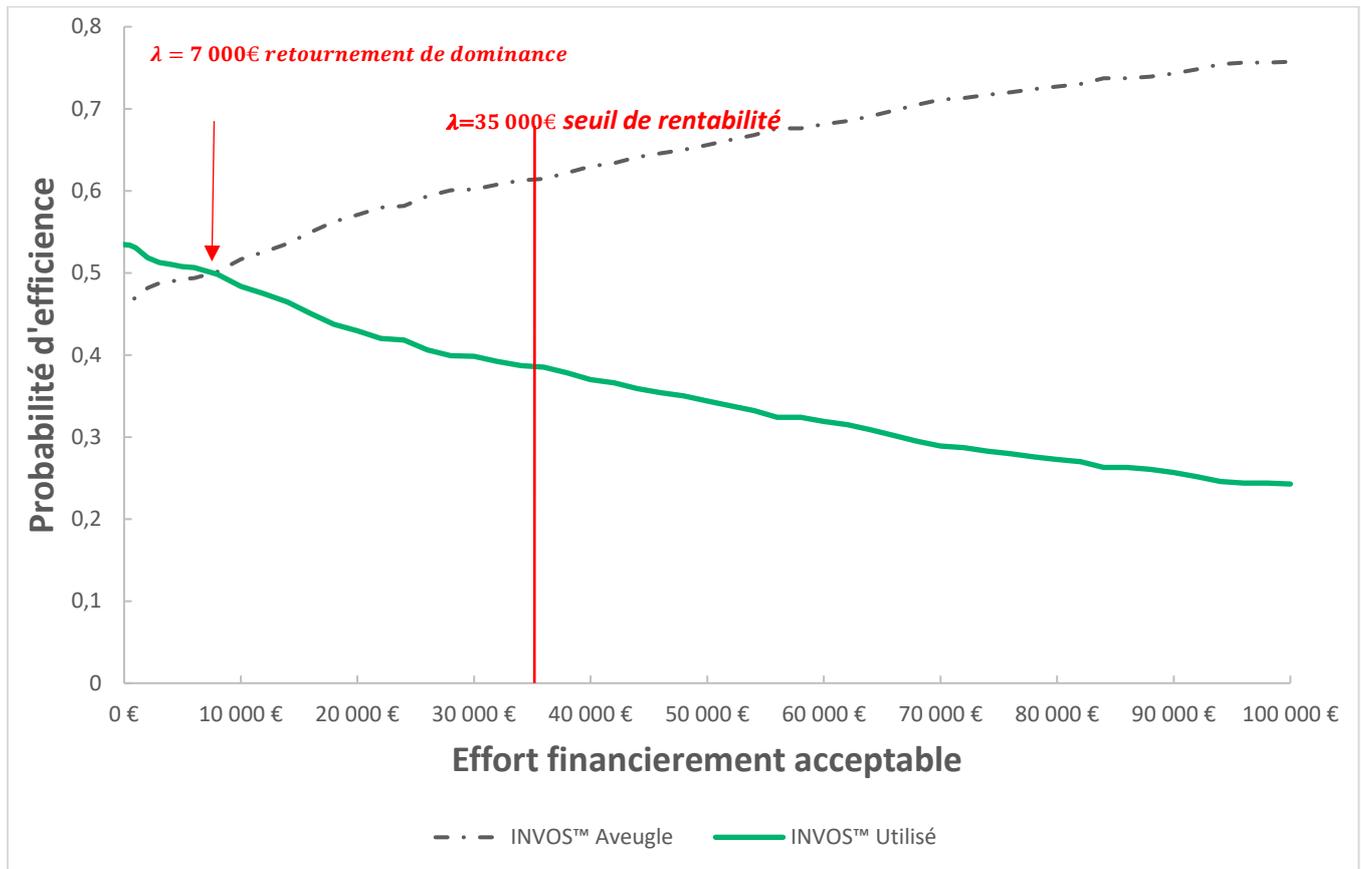
Les deux observations faites à partir de la Figure 16 et de la Figure 17 se retrouvent à partir des courbes d'acceptabilité des deux stratégies présentées sur la Figure 18.

Pour une valeur de la propension à payer inférieure à 7 000€, la stratégie de surveillance par oxymétrie cérébrale est la stratégie qui a la probabilité d'être efficiente la plus élevée et c'est également celle qui maximise le bénéfice monétaire net. Cependant les bénéfices nets des deux stratégies sont négatifs donc la stratégie innovante est celle qui minimise les pertes.

Pour une valeur de l'effort socialement acceptable compris entre 7 000€ et 35 000€, la stratégie de surveillance anesthésique optimisée est celle qui présente la probabilité la plus élevée d'être efficiente et celle qui maximise le bénéfice net. Mais les bénéfices nets des deux stratégies demeurent négatifs aussi longtemps que le point mort n'est pas atteint pour la valeur de  $\lambda < 35\,000$ . Dans ce contexte la stratégie de surveillance anesthésique classique est bien celle à utiliser en première intention, mais elle se borne à minimiser les pertes liées à l'intervention.

À partir du seuil de 35 000€, la stratégie habituelle est toujours celle qui a la probabilité d'être coût efficace la plus élevée. Dans ce cas, les bénéfices nets des deux stratégies sont positifs donc la stratégie habituelle est celle qui maximise les bénéfices pour la communauté hospitalière.

Figure 18 : Courbes d'acceptabilité pour les deux stratégies pour la population NIRS évaluable

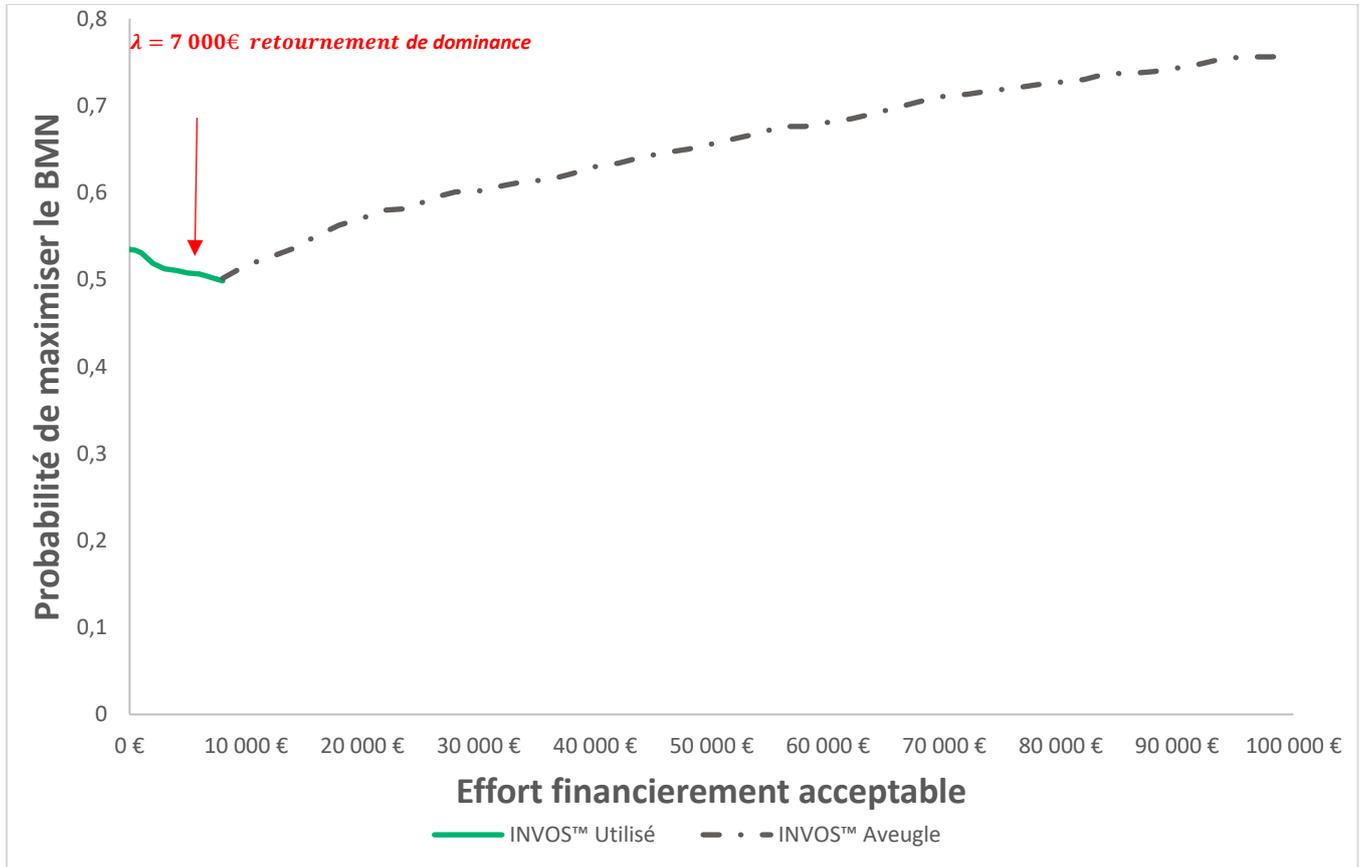


Avec la méthode bootstrap, la frontière d'efficacité a pu être tracée (Figure 19). Elle présente le traitement qui maximise le bénéfice monétaire net pour toutes les valeurs de l'effort socialement acceptable.

Malgré cela, la stratégie de surveillance par oxymétrie cérébrale est la stratégie qui maximise le bénéfice monétaire net pour un effort socialement acceptable allant de 0€ à 7 000€ c'est-à-dire qu'elle minimise les pertes pour la collectivité. Au-delà de 7 000€, c'est la stratégie de surveillance optimisée habituelle qui est celle qui maximise le bénéfice monétaire net.

### 4.6.5 Frontière des meilleurs traitements financièrement acceptables NIRS évaluable

Figure 19 : Frontière des meilleurs traitements financièrement acceptable pour la population NIRS évaluable



## 5 Conclusion

Le dispositif INVOST™ a été utilisé dans divers champs cliniques (chirurgie cardiaque, chirurgie non cardiaque, pédiatrie). Son efficacité a été montrée à de nombreuses reprises notamment dans la chirurgie cardiaque (Murkin et al., 2007). L'étude EMOCAR n'a pas permis de retrouver ce résultat.

L'analyse principale porte sur la population FAS comprenant 904 patients. La randomisation a été respectée puisqu'il y a 425 patients dans le groupe contrôle et 418 patients dans le groupe expérimental.

L'analyse de l'échelle psychométrique, SF-36, n'a pas montré de différence significative des scores psychométriques des deux groupes de randomisation à l'exception de la dimension de la santé générale. Des différences significatives ont par ailleurs été montrées entre les scores psychométriques des visites, notamment les scores à la visite J+30 sont majoritairement inférieurs aux scores à la visite Inclusion.

Les scores d'utilité issus de l'échelle utilité-préférence EQ-5D, ne sont pas significativement différents entre les deux groupes de randomisation. Les visites n'ont également pas d'impact significatif sur les scores d'utilité des deux groupes.

En prenant en compte les consommations de soins de ville et les consommations hospitalières, le coût moyen d'un patient est de 10 720€. Le fardeau des aidants familiaux c'est-à-dire leur consommation de soins de ville et le temps consacré au patient représente tout de même 9% de la dépense totale, un poids supporté par les aidants familiaux non négligeables. Les hospitalisations quant à elle représentent 87% de la dépense dont 12% associés aux réhospitalisations. L'analyse des consommations de soins n'a montré aucune différence significative entre les groupes de traitement, mais des différences significatives entre les visites notamment entre J+30 et Inclusion. En effet, les consommations de ressources de la visite Inclusion sont supérieures aux consommations de ressources de la visite J+30.

L'évaluation économique a été réalisée sur la population qui était évaluable sur le critère de jugement économique de l'étude/ le cout par AVAQ. Certains patients de la population l'ensemble intégral (FAS) définis précédemment n'avaient pas documenté le questionnaire EQ-5D. La population FAS évaluable pour l'analyse économique est donc plus restreinte. Elle comprend 686 patients dont 340 dans le groupe contrôle et 346 dans le groupe expérimental.

Les coûts associés à la stratégie de surveillance par oxymétrie cérébrale s'élèvent à 10 320€ en moyenne par patient et génèrent 0.29 AVAQ soit 3.48 mois en parfaite santé. Les résultats moyens dans le groupe contrôle sont : 10 465€ pour 0.30 AVAQ gagné (soit 3.6 mois). Le ratio différentiel coût-résultat est de 9 443€ / AVAQ gagné.

Pour évaluer la robustesse de ces conclusions, de nombreuses analyses de sensibilité ont été conduites. L'interprétation du RDCR est assez délicate dans la mesure où ce ratio, appartient aux différents quadrants du plan coût-résultat. Ce plan montre également que dans 54% des simulations réalisées sur la population du FAS évaluable, la stratégie de surveillance par oxymétrie cérébrale est plus chère et moins efficace ce qui représente la pire situation et qu'elle est moins efficace dans 57.3% des cas.

L'approche par le bénéfice monétaire net permet d'identifier la stratégie qui maximise le bénéfice de santé dégagés. Les statistiques linéaires du BN en rendent l'interprétation plus aisée. L'utilisation de la méthode de régression du bénéfice net permet d'affiner le montant des bénéfices de santé dégagés en tenant compte de l'hétérogénéité des patients et en intégrant des variables exogènes explicatives du résultat.

Lorsque l'effort financier socialement acceptable est inférieur à 10 000€, le bénéfice monétarisé net de la stratégie de surveillance par oxymétrie cérébrale est supérieur en valeur absolue à celui qui est dégagé par surveillance anesthésique traditionnelle, mais dans les deux cas de figure les pertes de santé excèdent les gains de santé. Lorsque l'effort financier socialement acceptable est supérieur à 10 000€ les relations de dominance s'inversent le bénéfice monétarisé net de la stratégie de surveillance traditionnelle devient

supérieure à la la stratégie de surveillance par oxymétrie cérébrale et c'est sa mise en œuvre qui permet de minimiser les pertes.

Cependant, ce n'est qu'à partir de  $\lambda = 34\,000\text{€}$  que les stratégies créent plus de valeur qu'elles n'en détruisent (bénéfice net positif). Avant ce seuil, le choix optimal permet uniquement de minimiser les pertes pour la collectivité.

L'utilisation des données individuelles a permis de caractériser au mieux l'incertitude qui demeure autour du ratio différentiel coût-résultat. L'intégration de variables exogènes contribue également à une estimation du bénéfice net plus précise. C'est pourquoi nous recommandons d'utiliser le bénéfice net comme critère de décision principal.

## 6 Références bibliographiques

- Allison, P., n.d. Why You Probably Need More Imputations Than You Think | Statistical Horizons [WWW Document]. URL <http://statisticalhorizons.com/more-imputations> (accessed 3.28.17).
- Briggs, A., Fenn, P., 1998. Confidence intervals or surfaces? Uncertainty on the cost-effectiveness plane. *Health Econ.* 7, 723–740.
- Briggs, A., Sculpher, M., Claxton, K., 2006. *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*, Handbooks in Health Economic Evaluation. Oxford University Press, Oxford, New York.
- Chauvin, P., 2011. *Evaluating health expenditures with cost-effectiveness analysis : foundations, methods and application to colorectal cancer mass screening*. Université Rennes 1.
- Chevalier, J., 2010. *Mesure de l'utilité attachée aux états de santé. Valorisation de l'index d'utilité EQ-5D et évolution de l'échelle actuelle en France (Thèse pour le Doctorat en Sciences Economiques)*. Université Paris IX Dauphine.
- Claxton, K., 2008. Exploring uncertainty in cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics* 26, 781–798.
- Claxton, K., Martin, S., Soares, M., Rice, N., Spackman, E., Hinde, S., Devlin, N., Smith, P.C., Sculpher, M., 2015. Methods for the estimation of the National Institute for Health and Care Excellence cost-effectiveness threshold. *Health Technol. Assess.* 19, 1–504. doi:10.3310/hta19140
- Drummond, M., McGuire, A. (Eds.), 2015. *Economic Evaluation in Health Care: Merging theory with practice*. Oxford University Press, Oxford, New York.
- Drummond, M.F., Sculpher M., Claxton, K., Stoddart G., Torrance G. 2015. 4ème édition. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Oxford University Press.
- European Medicines Agency, 1998. Note for guidance on statistical principles for clinical trials.
- Gray, A.M., Rivero-Arias, O., Clarke, P.M., 2006. Estimating the Association between SF-12 Responses and EQ-5D Utility Values by Response Mapping. *Med. Decis. Making* 26, 18–29. doi:10.1177/0272989X05284108
- Haute Autorité de Santé, 2016. *Format du rapport technique. Document support pour la rédaction des rapports techniques déposés auprès de la CEESP*.
- Haute Autorité de Santé, 2011. *Guide méthodologique pour l'évaluation économique à la HAS*.
- Hoch, J.S., Briggs, A.H., Willan, A.R., 2002. Something old, something new, something borrowed, something blue: a framework for the marriage of health econometrics and cost-effectiveness analysis. *Health Econ.* 11, 415–430. doi:10.1002/hec.678
- Hoch, J.S., Dewa, C.S., 2014. Advantages of the net benefit regression framework for economic evaluations of interventions in the workplace: a case study of the cost-effectiveness of a collaborative mental health care program for people receiving short-term disability benefits for psychiatric disorders. *J. Occup. Environ. Med.* 56, 441–445.
- Husereau, D., Drummond, M., Petrou, S., Carswell, C., Moher, D., Greenberg, D., Augustovski, F., Briggs, A.H., Mauskopf, J., Loder, E., 2013. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) Statement. *Value Health* 16, e1–e5. doi:10.1016/j.jval.2013.02.010
- Launois, R., Kabeshova, A., 2016. Quel instrument faut-il choisir pour présenter les résultats d'une évaluation médico-économique d'un médicament ou d'un produit de santé ? Mesurer la santé gagnée d'un traitement innovant. *J. Gest. Déconomie Médicales* 34, 115–131.
- Launois, R., Société Française d'économie de la santé (SFES), Collège des Economistes de la Santé, Haute Autorité de Santé, 2014. *Quelques propositions opérationnelles pour le calcul des coûts. Synthèse de l'atelier de standardisation de pratiques en évaluation économique : Les coûts dans l'évaluation économique*.
- Longworth, L., Rowen, D., 2013. Mapping to Obtain EQ-5D Utility Values for Use in NICE Health Technology Assessments. *Value Health* 16, 202–210. doi:10.1016/j.jval.2012.10.010

- Manca, A., Hawkins, N., Sculpher, M.J., 2005. Estimating mean QALYs in trial-based cost-effectiveness analysis: the importance of controlling for baseline utility. *Health Econ.* 14, 487–496. doi:10.1002/hec.944
- Moher, D., Hopewell, S., Schulz, K.F., Montori, V., Gotzsche, P.C., Devereaux, P.J., Elbourne, D., Egger, M., Altman, D.G., 2010. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 340, c869–c869. doi:10.1136/bmj.c869
- Murkin, J.M., Adams, S.J., Novick, R.J., Quantz, M., Bainbridge, D., Iglesias, I., Cleland, A., Schaefer, B., Irwin, B., Fox, S., 2007. Monitoring brain oxygen saturation during coronary bypass surgery: a randomized, prospective study. *Anesth. Analg.* 104, 51–58. doi:10.1213/01.ane.0000246814.29362.f4
- O'Brien, B.J., Drummond, M.F., 1994. Statistical versus quantitative significance in the socioeconomic evaluation of medicines. *PharmacoEconomics* 5, 389–398.
- Rubin, D.B., 1987. *Multiple Imputation for Nonresponse in Surveys*. John Wiley & Sons.
- van Hout, B.A., Al, M.J., Gordon, G.S., Rutten, F.F., 1994. Costs, effects and C/E-ratios alongside a clinical trial. *Health Econ.* 3, 309–319.
- Ware, J.E., Snow, K.K., Kosinski, M., Gandek, B., Institute, N.E.M.C.H.H., 1993. *SF-36 health survey: manual and interpretation guide*. The Health Institute, New England Medical Center.
- Wimo, A., Winblad, B., Stöfler, A., Wirth, Y., Möbius, H.-J., 2003. Resource utilisation and cost analysis of memantine in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Pharmacoeconomics* 21, 327–340.

## Annexe A - Tarifications des différentes consommations médicales

Les informations recueillies des cahiers d'observation de chaque patient à chaque visite permettent de calculer différents coûts concernant le suivi médical du patient tels que le coût d'hospitalisation du patient, le coût de traitement médicamenteux des aidants, le coût d'imagerie médicale, le coût des transports sanitaires, le coût des soins médicaux et paramédicaux, le coût des services à la personne et le coût de biologie médicale.

Ce qui est le plus important c'est le coût total du traitement d'un patient de son inclusion de l'étude à sa sortie (5 mois après). L'estimation du coût total se fait à partir des données en multipliant la moyenne arithmétique de tous les coûts par le nombre total de patients à traiter. Particulièrement c'est la différence du coût total entre le groupe ayant reçu le traitement (INVOS™ Utilisé) et le groupe témoin (INVOS™ Aveugle) qui est étudiée. La moyenne arithmétique de tous les coûts est la mesure informative sur les données de coût pour le traitement de tous les patients.

### Coûts tarifaires des transports sanitaires :

La tarification des transports sanitaires se fait en fonction du type de véhicule utilisé (Ambulance ou VSL/Taxi). Toute tarification se décompose en deux parties : un forfait qui dépend de la commune d'origine<sup>8</sup> du patient et une valorisation en fonction du nombre de kilomètres effectué.<sup>9</sup>

Tableau A-1. Tarification des transports sanitaires en euros. Tarifs en vigueur 2015 - 2016

<b>AMBULANCE</b>	<b>VSL/TAXI</b>
<b>Forfait :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Agglomération (57,37€)</u> : applicable à une liste d'agglomérations urbaines. Inclus les 3 premiers kilomètres parcourus.</li> <li>- <u>Région parisienne (64,30€)</u> : applicable à une liste de communes de la région parisienne désignées.</li> <li>- <u>Départementale (51,30€)</u> : applicable à toutes les communes n'appartenant pas aux deux listes précédentes. Inclus les 3 premiers kilomètres parcourus.</li> </ul>	<b>Forfait :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Région parisienne (15,58€)</u> : applicable à une liste des communes de la région parisienne désignées.</li> <li>- <u>Départementale (de 11,97 à 13,85€)</u> : applicable à toute commune n'appartenant pas à la liste précédente, et selon sa zone d'appartenance A, B, C ou D. Inclus les 3 premiers kilomètres parcourus.</li> </ul>
<b>Valorisation :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ≤ 5 km : 7,00€/km</li> <li>- 6-10 km : 5,50€/km</li> <li>- 11-15 km : 4,00€/km</li> <li>- 16-19 km : 2,50€/km</li> </ul>	<b>Valorisation :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ≤ 7 km : 6,26€/km</li> <li>- 8-18 km : de 6,05€ à 0.85€/km dégressif par tranche de 0,5€/km</li> <li>- ≥ 19 km : 0.89€/km</li> </ul>

<sup>8</sup> La convention nationale destinée à organiser les rapports entre les entreprises de transports sanitaires privés et les caisses d'assurance maladie, conclue le 26 décembre 2002 et publiée au JO le 23 mars 2003. [http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/transporteurs/votre-convention/tarifs/ambulances-les-tarifs-conventionnels/tarifs-au-1er-fevrier-2013\\_herault.php](http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/transporteurs/votre-convention/tarifs/ambulances-les-tarifs-conventionnels/tarifs-au-1er-fevrier-2013_herault.php)

<sup>9</sup> Caisse d'Assurance Maladie ; Avenants n°4-5-6 à la convention nationale des transporteurs sanitaires privés, publié au JO di 21 octobre 2011.

<p><b>Zone A :</b> Paris, Yvelines, Essonne, Hauts-de-Seine, Seine-Saint-Denis, Val-de-Marne, Val d'Oise.</p> <p><b>Zone B :</b> Alpes de Haute-Provence, Alpes-Maritimes, Ariège, Bas-Rhin, Bouches-du-Rhône, Corse-du-Sud, Gironde, Haute-Corse, Haute-Garonne, Haute-Savoie, Hautes-Alpes, Hautes-Pyrénées, Isère Loire, Loire-Atlantique, Nord, Pas-de-Calais, Pyrénées-Orientales, Rhône, Savoie, Seine-Maritime, Seine-et-Marne, Var, Martinique, Guyane, Réunion, Guadeloupe.</p> <p><b>Zone C :</b> Ain, Ardèche, Aube, Aveyron, Calvados, Cantal, Charente, Charente-Maritime, Corrèze, Côte-d'Or, Creuse, Doubs, Drôme, Finistère, Gard, Haut-Rhin, Haute-Loire, Haute-Vienne, Hérault, Ile-et-Vilaine, Indre-et-Loire, Jura, Loiret, Lozère, Maine-et-Loire, Marne, Meurthe-et-Moselle, Morbihan, Moselle, Puy-de-Dôme, Pyrénées-Atlantiques, Sarthe, Somme, Vaucluse.</p> <p><b>Zone D :</b> Aisne, Allier, Ardennes, Aude, Cher, Côtes-d'Armor, Deux-Sèvres, Dordogne, Eure, Eure-et-Loir, Gers, Haute-Marne, Haute-Saône, Indre, Landes, Loir-et-Cher, Lot, Lot-et-Garonne, Manche, Mayenne, Meuse, Nièvre, Oise, Orne, Saône-et-Loire, Tarn, Tarn-et-Garonne, Territoire-de-Belfort, Vendée, Vienne, Vosges, Yonne.</p>
--

Lorsque certaines données étaient manquantes, les règles arbitraires suivantes ont été appliquées :

- Si le trajet n'était pas spécifié, le transport est considéré aller – retour.
- Si la distance n'était pas renseignée, la distance de référence sur le kilométrage entre le lieu de domicile et l'hôpital présent dans la base de données clinique sur l'intervention est utilisée.
- Si le type de transport n'était pas spécifié, le type VSL – TAXIS est appliqué.

Tous ces choix sont des choix qui amènent donc à sous-estimer le coût correspondant.

Il serait peut-être intéressant de pouvoir valoriser également les différents trajets effectués par un type de transport individuel. Cela permettrait de prendre en compte pour les transports effectués puisque beaucoup de patients ne prennent pas de transports sanitaires comme les ambulances et les VSL/Taxi pour se rendre à une hospitalisation, mais demande à des proches de les accompagner.

### Coûts tarifaires de l'hospitalisation des aidants

Cette tarification est complexe. Elle est issue du questionnaire aidant. Ainsi, le diagnostic principal de l'hospitalisation ne correspond pas toujours au diagnostic principal qui détermine ensuite le GHM- GHS de l'hospitalisation afin d'effectuer la tarification. On a donc cherché un diagnostic principal qui se rapprochait le plus de celui renseigné par l'aidant et d'un diagnostic principal existant. Toutefois, les diagnostics référencés par le questionnaire ne trouvent pas toujours de correspondance avec la base de données GHM/GHS. Ainsi, un tableau permettant de distinguer les libellés vagues a été constitué. Ce tableau est accompagné du nombre d'opérations possibles associées à ce libellé ainsi que de la moyenne et variance des prix de ces opérations (Tableau C-2 et C-3).

Tableau A-2. Exemple de la base de données des consommations de soins des aidants

Libellé	Rattachable à un GHM - GHS	Vague	Nombre d'opérations possibles	Moyenne	Variance
ABLATION PIED		INTROUVABLE			
ABLATION VESICULE / VESICULE / PROBLEME DE VESICULE BILIAIRE		INTROUVABLE			
ANGIOPLASTIE, POSE D'IMPLANT / ANGIOPLASTIE,		INTROUVABLE			
ANNEXECTOMIE, KYSTE OVARIEN GAUCHE		INTROUVABLE			
AVC		INTROUVABLE			
CANAL CARPIEN		OUI	20		
CARCINOME BASOCELLULAIRE PAUPIERE INFERIEURE DROITE	MOYEN	MOYEN	6	786	11973
CAROTIDE BOUCHEE / CAROTIDE / CHIRURGIE CAROTIDIENNE / OPERATION CAROTIDE / INTERVENTION SUR ARTERE CAROTIDIEN / STENOSE CAROTIDIENNE / CAROTIDE DROITE / ARTERS SANTE DROITES BOUCHE / ARTERIE CAROTID COTE GAUCHE / ARTERIES CON BOUCHER COTE GAUCHE		INTROUVABLE			
CATARACTE		INTROUVABLE			
CHIRURGIE VASCULAIRE	MOYEN	MOYEN	8	7191	25070319
COLOSCOPIE		INTROUVABLE			
CORONAROGRAPHIE		OUI	25	17466	32934772
ENDARTERIECTOMIE		INTROUVABLE			
EXTRACTION DENTAIRE		INTROUVABLE			
FIBROSCOPIE		INTROUVABLE			
GERONTHOLOGIE					
HERNIE		OUI	41		
INFECTION SOUS CICATRICE (GERME)		INTROUVABLE			
INSUFFISANCE CARDIAQUE		OUI	29		
INTERVENTION CATARACTE OEIL DROIT / CATARACTE		INTROUVABLE			

Tableau A-3. Table de correspondance des libellés des consommations de soins des aidants

Étiquettes de lignes	Nombre de Libellé
MOYEN	2
OUI	1
(vide)	39
Total général	42

Vide correspond à introuvable, c'est-à-dire que le libellé n'a aucune correspondance dans la base des GHM/GHS. Ainsi, peu de libellés peuvent être référencés. De plus lorsque ceux-ci peuvent l'être l'hétérogénéité des prix des différentes opérations associées rendrait absurde toute estimation par la moyenne des prix des opérations.

Par ailleurs, s'intéressant de plus près aux libellés renseignés dans le questionnaire, ceux-ci ne semblent pas liés avec l'opération. Par exemple, « Accident de la route », « Laser œil droit ». Ces libellés font référence à des opérations qui ne semblent pas liées au fardeau de l'aidant. Ainsi, et à cause de la qualité des données, ces opérations secondaires ne sont pas prises en compte dans l'hospitalisation des aidants et donc dans le fardeau de la maladie.

### Coûts tarifaires des soins médicaux et paramédicaux

Les consultations médicales et paramédicales concernent les consultations chez le Médecin Généraliste, le Cardiologue, le Neurologue, le Psychiatre, le Kinésithérapeute, le Psychologue, l'Ergothérapeute, l'Orthophoniste et les Auxiliaires médicaux (Infirmiers).

Cependant ces consultations sont difficiles à tarifier dans la mesure où elles dépendent généralement de la gravité de l'état de santé du patient. De plus, ces consultations sont tarifées à l'acte et type de consultations. Pour cela, on a recours à la nomenclature générale des actes professionnels<sup>10</sup> (NGAP) qui détaille l'ensemble des règles de facturation applicables à toutes les professions de santé conventionnées ainsi que la nomenclature des actes médicaux sous la forme d'une liste d'actes avec leur cotation spécifique.

Tableau A-4. Tarification des consultations médicales et paramédicales. Tarifs en vigueur 2016

Professions de santé	Actes et majorations	Tarif (en euros)
Médecins Généraliste	C : consultation en cabinet	23,00
Cardiologue	CSC : Consultation pour les cardiologues	45,73
Neurologue	CNPSY : Consultation pour les psychiatres, neuropsychiatres, neurologues	37,00
Psychiatre	CNPSY : Consultation pour les psychiatres, neuropsychiatres, neurologues	37,00
Kinésithérapeute	AMK : Actes pratiqués par le masseur-kinésithérapeute au cabinet ou au domicile du malade	19,99
Psychologue		60,00
Ergothérapeute		44,71
Orthophoniste	AMO : Actes pratiqués par l'orthophoniste.	63,13 pour la première / 24,36 dès la deuxième
Infirmiers	AIS : Actes infirmiers de soins / IFD : Indemnité forfaitaire de déplacement	10,00 visite < 10 min / 32,50 visite >120 min
Dermatologue		46,00

La tarification de certains médecins spécialistes a été très difficile dans la mesure où toutes les données sur les suppléments et les majorations pour chaque spécialité ne sont pas disponibles. Aussi, le taux de dépassement d'honoraires par spécialité n'est pas non plus disponible, il aurait permis de valoriser la consultation en fonction de chaque spécialité. Ces spécialistes sont souvent des médecins pratiquants dans le secteur 2 c'est-à-dire là où les dépassements d'honoraires sont libres.

Cependant, une tarification pour les plus grandes spécialités grâce à un simulateur de dépassement d'honoraires en fonction de la spécialité et du département<sup>11</sup> a été trouvée. Cependant, le nombre de médecins spécialistes qui pratiquent le dépassement d'honoraires varie fortement selon les régions et ainsi le tarif moyen d'une consultation avec ceux-ci. C'est pour cela que le tarif correspondant au montant moyen d'une consultation sur l'ensemble des médecins de cette spécialité en France a été appliqué.

- Dermatologue : 45.35€
- Chirurgien : 43.82€
- Gynécologue : 51.52€

<sup>10</sup> Nomenclature Générale des actes professionnels restant en vigueur depuis la décision UNCAM du 11 mars 2005.

<sup>11</sup> [http://www.leparticulier.fr/jcms/p1\\_1564748/simulateur-de-depassement-d-honoraires-des-medecins-specialistes](http://www.leparticulier.fr/jcms/p1_1564748/simulateur-de-depassement-d-honoraires-des-medecins-specialistes)

- Ophtalmologiste : 46.58€
- ORL : 44.48€
- Rhumatologue : 47.78€

De plus, la caisse auxiliaire d'Assurance Maladie-Invalidité fournit une grille récapitulant les différents tarifs des médecins conventionnés depuis le 01/01/2015. Le tarif de la consultation au cabinet d'un médecin spécialiste accrédité y est consultable.

- Gastro-entérologue : 36.74 €
- Cardiologue : 36.74€
- Rhumatologue : 55.10€
- Neurologue : 53.76€
- Psychiatre : 46.15€
- Dermatologue : 31.42€
- Gériatre : 38.53€
- Oncologue : 56.85€
- Médecine interne : 40.05€

Toutes ces tarifications différentes. Il est donc difficile de savoir quelle est la bonne tarification.

Ainsi, après le listing de tous les spécialistes consultés par les patients durant l'étude, il reste une liste assez importante de spécialiste que l'on ne peut pas tarifer (si ce n'est par la majoration K « autres actes de spécialité » qui est valorisée à 1,92 en plus de la consultation normale en cabinet). Cette liste comprend : les podologues, les angiologues, les phlébologues, les ostéopathes, les urologues, les proctologues, les allergologues, les phlébologues, les hépatologues, les bulebologues, les cancérologues, les endocrinologues, les audioprothésistes, les orthopédistes, les diabétologues, les hématologues et les néphrologues.

Dans l'optique d'une amélioration du questionnaire afin de mieux comptabiliser les coûts médicaux, il serait peut-être bien d'ajouter certains spécialistes récurrents à la liste comme les chirurgiens, les dermatologues, les gynécologues, les ORL, les rhumatologues, les gastro-entérologues et les ophtalmologistes.

### Coûts tarifaires des services à la personne

Cette tarification tient compte du salaire horaire minimum fixé par la convention collective et du SMIC horaire. De plus, la rémunération des services à la personne tels que les aides ménagères, les aides-soignantes ou encore les auxiliaires de vie sociale est sujette aux heures supplémentaires rémunérées, à une indemnité de congés payés et à une indemnisation en cas de travail les jours fériés.

Pour un salarié travaillant selon des horaires réguliers, à temps complet ou partiel, le salaire mensuel brut est égal au salaire horaire brut × nombre d'heures de travail effectif hebdomadaire (40h pour un temps complet) × 52 / 12.

- Aide-ménagère : 19.60€ par heure à chaque visite effectuée.
- Aide-soignante : 21.25€ par heure à chaque visite effectuée.

- Livraison repas : 19,55 à chaque livraison de repas.

Dans la même optique, la tarification des heures que l'aidant à passer à s'occuper du patient dans la vie quotidienne a été pris en compte. L'aidant consacre un certain temps avec le patient qui pourrait correspondre au travail d'une aide de vie. Ainsi, il est important de valoriser cela afin de prendre en compte de toute l'aide dont le patient a besoin.

Pour cela, le nombre d'heures total que l'aidant a consacré au patient en termes de soins personnels, d'aide dans la vie quotidienne ou de surveillance a été calculé. Avec la même méthode que précédemment, la valorisation est la suivante :

- Les soins personnels à 20,65€ par heure
- L'aide dans la vie quotidienne à 9,61€ par heure (aide à domicile)
- La surveillance à 19€ par heure.

#### Coûts tarifaires des actes d'imagerie médicale

Pour cette tarification des actes d'imageries, on a utilisé la nomenclature CCAM<sup>12</sup> qui répertorie tous les actes possibles avec la tarification en vigueur sous forme d'un code CCAM qui détermine la dénomination de l'acte. Pour les imageries, la tarification des actes dépend essentiellement de la localisation de l'acte en fonction du type d'imagerie.

Pour un type d'imagerie, si la localisation n'est pas disponible, une moyenne pondérée de tous les actes de ce type est effectuée afin de l'appliquer pour les actes sans localisation. De plus, lorsque le nombre d'actes effectués n'est pas disponible, le nombre d'actes est placé arbitrairement à 1.

Le prix d'un type d'acte sans localisation se calcule en faisant la moyenne pondérée entre le nombre d'actes de ce type d'imagerie par localisation et le prix de l'acte.

Par exemple, pour les actes de radiographie :

---

<sup>12</sup> Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM) version 39.10 applicable au 01 janvier 2015

Tableau A-5. Moyenne pondérée du prix d'un acte de radiographie

Radiographie	Localisation	Prix unitaire	Nombre d'actes	Prix total de la localisation
	Abdomen	104,57	1	104,57
	Bassin	19,95	15	299,25
	Cheville	19,95	5	99,75
	Cœur	21,28	3	63,84
	Cou	31,92	60	1915,2
	Coude	19,95	1	19,95
	Dentaire	15,96	1	15,96
	Dents	15,96	3	47,88
	Epaule	22,61	29	655,69
	Face	23,94	1	23,94
	Genou	19,95	15	299,25
	Gril costal droit	25,27	1	25,27
	Hanche	19,95	19	379,05
	Main	19,95	3	59,85
	Mamographie	66,42	1	66,42
	Membres inférieurs	39,90	9	359,1
	Membres supérieurs	39,90	5	199,5
	Pied	19,95	9	179,55
	Poignet	19,95	2	39,9
	Poitrine	21,28	1	21,28
	Poumon	21,28	154	3277,12
	Rachis	101,08	13	1314,04
	Rachis-lomber	46,42	1	46,42
	Seins	66,42	2	132,84
	Tête	23,94	12	287,28
	Thorax	21,28	2	42,56
	<b>Total</b>		<b>368</b>	<b>9975,46</b>
			<b>Moyenne</b>	<b>27,11 €</b>

En ce qui concerne la tarification des échographies-doppler dans la nomenclature CCAM, certaines imageries ne distinguent pas échographie-doppler alors qu'il y a eu uniquement une échographie. Ainsi, le prix sur les échographies-doppler en vigueur a été appliqué. Cette tarification est plus élevée, mais dans certains cas, le patient ne sait pas qu'il a eu un doppler en plus.

Il était parfois difficile de savoir quelle dénomination exacte on pouvait utiliser dans la mesure où le patient indiqué uniquement la localisation sans autre précision. Dans la nomenclature CCAM, la description des actes est très précise, ainsi la description qui semblait le mieux convenir a été choisie.

Dans le but d'une amélioration du questionnaire afin de mieux prendre en compte la tarification, il pourrait être bien de distinguer les différents types d'imagerie. En effet, entre une radiographie et une échographie avec une localisation de la main, ce n'est pas du tout la même description dans la mesure où on n'examine pas la même chose. Ainsi, pour certains types d'imagerie la localisation devrait être adaptée. De plus, il pourrait également avoir un allongement de la liste des localisations dans la mesure où avec ces analyses on se rend compte que certaines localisations reviennent souvent et ne sont pas proposées dans les choix comme abdomen, vessie et prostate, reins, colonne vertébrale.

De plus, beaucoup de patients déclarent également avoir eu recours à un acte d'échographie-doppler. Il faudrait voir dans quelle mesure on distingue une échographie simple d'une échographie-doppler puis pour certaines localisations la distinction ne se fait pas dans les descriptions. Souvent, le patient ne sait pas qu'il a eu une échographie-doppler donc ne précise qu'une échographie.

Enfin, pour les actes plus spécifiques comme l'ostéodensitométrie ou la scintigraphie osseuse, les localisations classiques proposées ne sont pas adéquates.

### Coûts tarifaires des actes de biologie médicale

Afin de pouvoir tarifier ces actes de biologie, on a utilisé la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale<sup>13</sup> (NABM) qui répertorie tous les actes avec un code et une tarification correspondante. Tous les actes que l'on considèrera dans le bilan sanguin, le bilan glycémique et la surveillance urinaire sont codés avec la lettre clé B qui signifie « Analyse de biologie, examen de laboratoire » qui est évaluée à 0,27€.

Tableau A-6. Coûts tarifaires des actes de biologie médicale

Actes de biologie médicale	Désignation NABM <sup>ψ</sup>	Code acte	Date J.O. et Arrêté	Cotations	Lettre clé	Tarif applicable <sup>‡</sup> (en euros)	Tarif total (en euros)
Bilan sanguin standard (composé de plusieurs actes) :							<b>23,76</b>
NFS + Plaquettes	Hémogramme y compris plaquettes	1104	23/03/2014 - 24/02/2014	29	B*	0,27	7,83
Ionogramme complet	Sang : Ionogramme Complet (NA + K + CL + CO2 + Protides)	1610	23/03/2014 - 24/02/2014	27			7,29
Créatinine	Sang : Créatinine	0592	14/08/2014 - 27/05/2014	7			1,89
Phosphatase alcaline	Phosphatases alcalines (PH. ALC.) (SANG)	0514	10/01/2012- 12/12/2011	7			1,89
Transaminases	Transaminases (ALAT et ASAT, TGP et TGO) (SANG)	0522	27/03/2013- 26/02/2013	11			2,97
Gamma GT	Gamma glutamyl tranferase (GAMMAT GT, GGT) (SANG)	0519	10/01/2012- 12/12/2011	7			1,89
Glycémie	Sang : Glucose (Glycémie)	0552	08/01/2009- 05/12/2008	5	B*	0,27	<b>1,35</b>
Surveillance urinaire (composée de l'un des actes suivants) :							
ECBU	EX MICROBIO URINES (ECBU)	5201	10/01/2012- 12/12/2011	65	B*	0,27	<b>17,55</b>

<sup>ψ</sup>NABM : Nomenclature des Actes de Biologie Médicale, Table Nationale de Biologie Version 42 (consultée le 18 juin 2015), Site Internet:

\*B : Analyses de biologie, examen de laboratoire

<sup>‡</sup>Assurance Maladie : tarif mis à jour le 01 juin 2015

Les données issues de la base BIOLAM (<http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/biologie/biolam-2010-2012.php>) apportée

### Coûts tarifaires des médicaments

Les données que nous avons sont de mauvaise qualité dans la mesure où soit le patient a mal écrit le nom du produit, soit il y a des erreurs lors de la saisie, soit le dosage par unité de prise n'est pas correct.

Ainsi dans un premier temps, le but a été de vérifier un par un l'exactitude de tous les médicaments renseignés (orthographe, dosage, conditionnement). Pour cela, il a été indispensable d'utiliser conjointement la base de données BDM\_IT de l'Assurance Maladie Amélie qui répertorie les libellés, le codage, les unités de

<sup>13</sup> Nomenclature des Actes de Biologie Médical (NABM) de la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés datant de septembre 2014.

mesure et les tarifs des médicaments remboursables et le moteur de recherche Google pour rectifier l'orthographe.

Lorsque l'on disposait de données manquantes ou d'erreur de dosage, on a pris en compte certaines hypothèses. Si un dosage n'existe pas, on utilise le plus petit dosage présent dans la base de données BDM\_IT. Si le dosage de la base est incorrect, ce sera celui le plus proche des informations qui sera retenu ou dans le pire des cas le plus petit dosage existant. Le prix correspondant sera donc sous-estimé, cependant il peut être similaire à celui d'autres dosages, mais jamais supérieur.

Lors de cette étape, on a fait face à différents problèmes comme certains médicaments qui n'étaient reconnus ni par la base de données BDM\_IT ni par le moteur de recherche. On a eu également certains médicaments qui n'étaient pas reconnus par la base de données BDM\_IT, mais connus du moteur de recherche. On suppose que ces médicaments ne sont pas renseignés dans la base de données, car ce ne sont pas des médicaments comme les compléments alimentaires, les produits à base de plantes... On a eu aussi des médicaments qui ne disposaient pas de dosage défini comme pour les sirops où l'on dispose uniquement du conditionnement. Tous ces médicaments n'ont donc pas pu être pris en compte dans la tarification, en voici une liste non exhaustive :

ACEROLA, AMODARD, ANET, ANTODIPRINE, ARKOFLUIDE, BICIRKAN, CARBOSYMG, COEFFA CRUDA, COTRIATEC, DHEA, DIVINA, DUETH, ECHINACEA, ESCACINE, FLURIDIL, GRALOPROM, HELAVIA, MINIDRIL, MODANE, OVODENT, OXYBIANE, PERNISA, PLAUX, PRIMOR, PICORANORIL, PHYSIOTHERM, MYPERICUM PERFORATUM, RARDEGU, REFRESH, RESERVATINE, SAFRAZEN, SEDALIA, SEDIAC, SPEGULAX, SPERUIM, STRESS PUR, SURFORTAN, TEICAINE, TEMPEROL, TENELIME, TESTIN, TRANQUITAL, TROBADEX, TRIPTOCALME, VAGOSTABYL.

On a également pris en compte lors de la tarification uniquement les lignes complètes à savoir tous les patients qui avaient renseigné le nombre de prises par jour et le nombre de jours par prise. Sans ces deux renseignements, il était impossible de tarifier au mieux la prise du médicament.

Le prix pour chaque médicament pris par un patient sera pris en compte en fonction du nombre de prise par jour, du nombre de jours de prise et du prix unitaire de la boîte de médicament :

$$\text{prix total} = \text{nombre de jour de traitement} \times \text{nombre d'unités de prise par jour} \times \text{prix}$$

Il était également intéressant de s'intéresser au coût total des médicaments pour chaque patient à chaque visite afin de voir si lors d'une visite le patient a consommé plus de médicaments que d'autres. Ce coût total se calcule en faisant la somme du prix total de chaque médicament pour une visite pour un patient. Ainsi, un patient qui a consommé des médicaments pour toutes les visites aura 5 coûts totaux (Inclusion, J+30, J+60, J+90, J+120).

Tous les prix des médicaments étant hors taxe, on a pris en compte à la fin la TVA pour les médicaments qui est de 2.1%.

$$\text{prix TTC} = (1 + 0.021) * \text{prix total}$$

$$\text{coût TTC} = (1 + 0.021) * \text{coût total}$$

Dans cette tarification, on a un prix unique à tous les conditionnements pour un médicament et un dosage donné. Cependant, en fonction de la durée de prise du médicament et du nombre de prises par jour, le conditionnement peut changer. Il serait plus judicieux, mais plus fastidieux de prendre en compte tous ces éléments pour la tarification des médicaments.

### Coûts tarifaires des hospitalisations des patients

Cette tarification se base sur le recueil des données PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information). Ce dernier décrit de manière synthétique et standardisée, l'activité médicale des établissements de santé.

Les données du PMSI permettent à l'ATIH (l'Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation) de définir le type d'information à recueillir, enregistrées sous forme de codes, selon les nomenclatures de santé réglementaires. Une classification est ensuite élaborée pour regrouper les séjours des patients par catégories selon un point de vue économique.

On se basera sur l'approche de l'ENCC (Étude Nationale de Coûts à méthodologie Commune) qui consiste à identifier les Groupes Homogènes de Malades (GHM) et à appliquer aux Groupes Homogènes de Séjours (GHS) correspondants, un tarif fixé chaque année par le Ministère de la Santé<sup>14</sup>.

La collecte des données hospitalières se fait pour tous les centres. On dispose dans ces bases pour chaque patient tous les séjours hospitaliers qu'il a faits avec comme variables :

- Code GHM
- Code GHS
- Date de sortie
- Durée du séjour
- Diagnostic principal du séjour (DP)
- Nombre de suppléments de réanimation (REA)
- Nombre de suppléments de soins intensifs (STF)
- Nombre de suppléments de soins intensifs issus de réanimation
- Nombre de suppléments de surveillance continue (SRC)
- Montants des Extrêmes Hauts (EXH)
- Montants des Extrêmes Bas (EXB)

Ainsi pour tarifier l'hospitalisation des patients on prendra en compte le forfait par GHS avec les EXH ou EXB si besoin. Les bornes basses et hautes donnent l'intervalle moyen du temps d'hospitalisation pour chaque groupe GHS. Formellement, il correspond à la durée moyenne de séjour divisée par 2,5 pour la borne basse et multipliée par 2,5 pour la borne haute.

Si le patient est resté plus longtemps que la durée maximale du séjour, on ajoute au forfait du GHS le tarif EXH par nombre de jours supérieur. Au contraire, si le patient est resté moins longtemps que la durée minimale, il y a ici deux cas de figure possibles. Dans les deux, une hospitalisation plus courte que la moyenne, le tarif appliqué est celui du même GHS, mais à la gravité en dessous. Par exemple, si le patient appartient à un groupe de malade dont la sévérité est au niveau 4, mais que le patient est hospitalisé pour une durée inférieure à la borne basse correspondante, il paiera le forfait correspond à la sévérité inférieure, ici le niveau de sévérité 3. Cela correspond également à soustraire au forfait de sévérité de niveau 4 la borne basse. Il est aussi possible que la borne basse corresponde à un forfait journalier. Dès lors on soustrait du tarif le forfait multiplié par le nombre de jours entre la sortie et la borne basse.

---

<sup>14</sup> Journal officiel de la République Française du 11 mars 2015, Arrêté du 4 mars 2015 fixant pour l'année 2015 les éléments tarifaires mentionnés aux I et IV de l'article L. 162-22-10 du code de la sécurité sociale.

Tableau A-7. Tarification des hospitalisations en €. Tarif de référence mars 2015

Nombre de patients	Code GHS - Année	Code GHM	Durée min	Durée max	Tarif	Tarif (€ 2016)	Forfait EXB	Forfait EXB (€ 2016)	Tarif EXB	Tarif EXB (€ 2016)	Tarif EXH	Tarif EXH (€ 2016)	Année (char)	Coeff	Années (num)
1	1153 - 2014	et Inflammations respiratoires, âge supérie	6	35	6519,85	7 051,87 €	1771,21	1 915,74 €	0	- €	97,57	105,53 €	2014	1,08	2014
1	1165 - 2013	Tumeurs de l'appareil respiratoire, très cou	0	0	635,43	721,92 €	0	- €	0	- €	0	- €	2013	1,14	2013
1	1172 - 2014	12 - Signes et symptômes respiratoires, niv	0	19	2992,49	3 236,68 €	0	- €	0	- €	140,91	152,41 €	2014	1,08	2014
1	1215 - 2012	inchopeumonopathies chroniques surinfecti	5	26	3639,87	4 300,71 €	1378,16	1 628,37 €	0	- €	178,11	210,45 €	2012	1,18	2012
1	1226 - 2012	ions de la CMD 04 avec décès : séjours de n	0	0	819,96	968,83 €	0	- €	0	- €	0	- €	2012	1,18	2012
1	1441 - 2013	ronariens avec cathétérisme cardiaque ou	14	84	20068,68	22 800,28 €	2884,11	3 276,67 €	0	- €	444,63	505,15 €	2013	1,14	2013
1	1445 - 2015	ronariens sans cathétérisme cardiaque, ni	8	70	18163,36	18 889,89 €	5074,92	5 277,92 €	0	- €	485,28	504,69 €	2015	1,04	2015
1	1462 - 2013	- Chirurgie majeure de revascularisation, n	4	22	6350,47	7 214,85 €	0	- €	302,45	343,62 €	208,87	237,30 €	2013	1,14	2013
2	1466 - 2012	utres interventions de chirurgie vasculaire	4	17	4931,3	5 826,61 €	0	- €	1069,15	1 263,26 €	176,31	208,32 €	2012	1,18	2012
6	1466 - 2013	utres interventions de chirurgie vasculaire	3	17	4802,3	5 455,95 €	0	- €	1383,13	1 571,39 €	255,37	290,13 €	2013	1,14	2013
2	1466 - 2015	utres interventions de chirurgie vasculaire	0	17	4686,55	4 874,01 €	0	- €	0	- €	231,4	240,66 €	2015	1,04	2015
3	1467 - 2012	utres interventions de chirurgie vasculaire	6	32	7575,91	8 951,37 €	2644,61	3 124,76 €	0	- €	207,31	244,95 €	2012	1,18	2012
1	1467 - 2014	utres interventions de chirurgie vasculaire	5	25	7322,47	7 919,98 €	2603,83	2 816,30 €	0	- €	218,18	235,98 €	2014	1,08	2014
1	1468 - 2012	utres interventions de chirurgie vasculaire	6	53	11929,34	14 095,20 €	4353,43	5 143,83 €	0	- €	272,21	321,63 €	2012	1,18	2012
1	1477 - 2013	ibles circulatoires portant sur le membre su	0	39	8275,42	9 401,81 €	0	- €	0	- €	112,82	128,18 €	2013	1,14	2013
1	1484 - 2013	t sans infarctus aigu du myocarde, ni insuffi	3	12	2430,65	2 761,49 €	0	- €	423,71	481,38 €	146,05	165,93 €	2013	1,14	2013
1	1485 - 2013	t sans infarctus aigu du myocarde, ni insuffi	0	24	4183,27	4 752,67 €	0	- €	0	- €	160,86	182,76 €	2013	1,14	2013
1	1485 - 2015	t sans infarctus aigu du myocarde, ni insuffi	0	24	4161,74	4 328,21 €	0	- €	0	- €	152,77	158,88 €	2015	1,04	2015
1	1486 - 2012	t sans infarctus aigu du myocarde, ni insuffi	5	40	6168,28	7 288,18 €	1940,39	2 292,68 €	0	- €	188,8	223,08 €	2012	1,18	2012
1	1496 - 2011	tres interventions sur le système circulatoi	9	52	11654,95	14 605,43 €	5678,1	7 115,53 €	0	- €	199,34	249,80 €	2011	1,25	2011
1	1496 - 2012	tres interventions sur le système circulatoi	7	64	12287,81	14 518,75 €	5843,57	6 904,51 €	0	- €	171,14	202,21 €	2012	1,18	2012
3	1501 - 2012	is - Poses d'un défibrillateur cardiaque, niv	6	47	23335,55	29 243,00 €	4746,95	5 948,65 €	0	- €	180,6	226,32 €	2012	1,25	2012
1	1697 - 2011	rothèses vasculaires sans infarctus du myo	0	7	2523,63	2 981,81 €	0	- €	0	- €	158,68	187,49 €	2011	1,18	2011
3	1697 - 2012	rothèses vasculaires sans infarctus du myo	0	7	2547,69	2 894,46 €	0	- €	0	- €	160,16	181,96 €	2012	1,14	2012
2	1697 - 2013	rothèses vasculaires sans infarctus du myo	0	7	2524,05	2 625,01 €	0	- €	0	- €	158,66	165,01 €	2013	1,04	2013
1	1697 - 2015	rothèses vasculaires sans infarctus du myo	0	7	2523,63	3 162,49 €	0	- €	0	- €	158,68	198,85 €	2015	1,25	2015
1	1698 - 2013	rothèses vasculaires sans infarctus du myo	0	18	4269,29	5 044,41 €	0	- €	0	- €	203,5	240,45 €	2013	1,18	2013
1	1701 - 2011	èses vasculaires sans infarctus du myocardi	0	0	1770,63	2 011,64 €	0	- €	0	- €	0	- €	2011	1,14	2011
1	1702 - 2012	- Actes diagnostiques par voie vasculaire, r	0	5	1548,51	1 759,28 €	0	- €	0	- €	116,4	132,24 €	2012	1,14	2012
1	1703 - 2013	- Actes diagnostiques par voie vasculaire, r	0	21	3659,93	4 324,42 €	0	- €	0	- €	103,13	121,85 €	2013	1,18	2013
1	1706 - 2013	tes diagnostiques par voie vasculaire, en ai	0	0	1267,87	1 498,06 €	0	- €	0	- €	0	- €	2013	1,18	2013
1	1726 - 2012	ifes de coeur avec acte diagnostique par vo	0	0	1094,49	1 243,46 €	0	- €	0	- €	0	- €	2012	1,14	2012
1	1731 - 2012	SM043 - Infarctus aigu du myocarde, niveau	5	30	4023,31	4 753,77 €	1161,53	1 372,41 €	0	- €	95,83	113,23 €	2012	1,18	2012

La prise en compte des suppléments de réanimation, de soins intensifs ou de surveillance continue se fait également à partir d'un forfait par nombre de suppléments.

Les soins intensifs sont à la charge de défaillances mono viscérales alors que la réanimation s'occupe des défaillances multi viscérales.<sup>15</sup> Ainsi les soins intensifs issus de réanimation sont une amélioration de défaillances multi viscérales à mono viscérale donc ils seront comptabilisés comme soins intensifs dans réanimation.

Tous les prix ont été considérés à l'année correspondante. Chaque année les tarifs des groupes GHS est adapté. Il a donc fallu collecter toutes les données de chaque année, puis les appliquer à nos données. Nous aurions pu considérer les prix actuels pour tous les patients, toutefois, comme l'étude s'étend sur 6 ans, nous avons préféré être pointilleux à ce niveau-là.

Cependant, 1€ en 2011 n'a pas la même valeur que 1€ en 2016. Nous avons ici deux solutions pour ramener toutes les unités de valeur à la même. Soit nous ramenions toutes les valeurs à la plus ancienne (2011, actualisation), soit nous les ramenions toutes à la plus vieille (2016). Comme il nous semblait plus logique de raisonner en € courant, nous avons choisi la deuxième option. Capitaliser une somme, c'est renoncer à la consommer immédiatement et la projeter en une valeur future supérieure compte tenu du taux d'intérêt auquel elle est placée. La capitalisation permet de déterminer la valeur future d'une somme.

Actualiser une somme future, c'est déterminer sa valeur d'aujourd'hui, que l'on appelle valeur actuelle, compte tenu de l'exigence de rentabilité de l'investisseur. L'actualisation, en calculant la valeur actuelle d'une somme future, permet de rendre comparables des flux qui ne sont pas perçus à la même date.

Actualisation et capitalisation sont les deux faces d'un même phénomène : le prix du temps.

Pour calculer la valeur future d'une somme actuelle, on effectue une opération de capitalisation des flux financiers, selon la méthode des intérêts composés. La formule de capitalisation d'un flux est la suivante :

$$V(t) = V(n) \times (1 + i)^{t-n}$$

<sup>15</sup> Circulaire DHOS/SDO n°2003-413 du 27 août 2003 relative aux établissements de santé publics et privés pratiquant la réanimation, les soins intensifs et la surveillance continue.

Où :

- $V(n)$  est la valeur du flux à l'année  $n$
- $V(t)$  est la valeur du flux en dernière année (année  $t$ )
- $i$  est le taux d'intérêt annuel des placements sans risque
- $(t-n)$  est le nombre d'années entre le versement du flux (année  $n$ ) et la dernière année (année  $t$ )

Pour établir la valeur de capitalisation d'un investissement, il faut additionner l'ensemble des flux (Année 0, année 2, ..., année  $n-1$ ) générés par l'investissement. C'est notamment le cas des investissements obligataires qui versent des intérêts tous les ans puis remboursent le principal à échéance.

## Annexe B – Gestion des données manquantes

### B - 1 - Gestion des données manquantes pour le SF-36

Après une première lecture rapide des réponses aux questionnaires, un certain nombre de données manquantes sont présentes. Ce nombre est d'environ de 22% pour chaque dimension de l'EQ-5D et entre 21% et 31% pour chaque question du SF-36. Ce nombre important de données manquantes ne permet pas d'étudier entièrement les réponses aux questionnaires. Pour cela, une procédure d'imputation multiple a été mise en place.

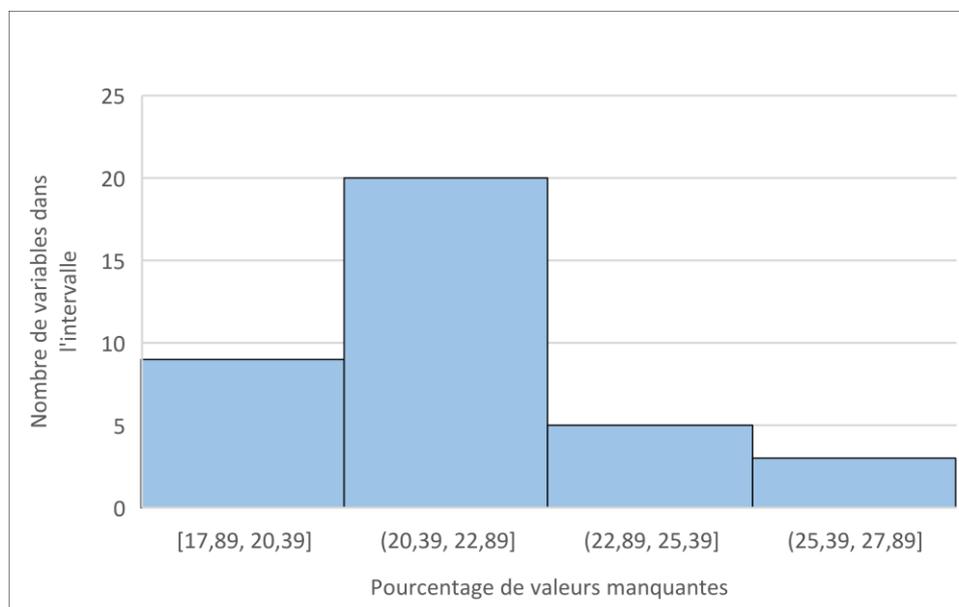
Le SF-36 utilise 36 questions pour explorer 8 dimensions : la mobilité et les performances physiques, les limitations dans les actes de la vie quotidienne, l'intégration sociale, les restrictions dans les occupations habituelles, la souffrance psychique, la vitalité et la santé perçue. **En moyenne, 25%** de données sont manquantes dans la base de données.

Pour chaque question sans distinguer les différentes visites, quels sont les pourcentages de valeurs manquantes ? En voici un aperçu :

Table B-1. Données manquantes en fonction des dimensions du SF-36 sur la globalité de l'expérience

	SF-36_1 Fréquence (%)	SF-36_2 Fréquence (%)	SF-36_3 Fréquence (%)	SF-36_4 Fréquence (%)	SF-36_5 Fréquence (%)
Missing	466 (18,04)	462 (17,89)	548 (21,22)	533 (20,63)	533 (20,63)
Not Missing	2117 (81,96)	2121 (82,11)	2035 (78,78)	2050 (79,37)	2050 (79,37)

Figure B-1. Analyse des données manquantes, SF-36 sans distinction des visites, des données manquantes dans des proportions toujours inférieures à 30%



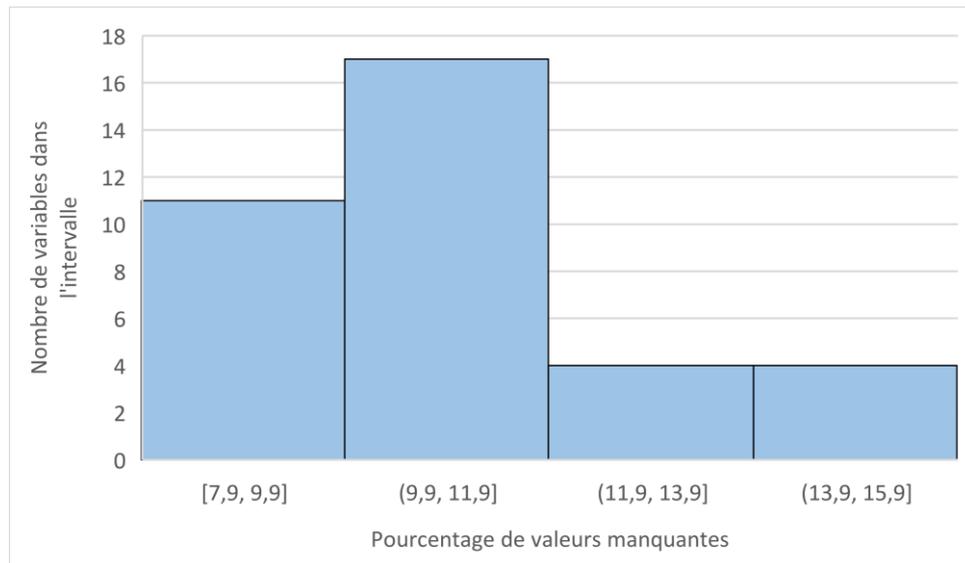
Sans distinguer les différentes visites, le taux de valeurs manquantes pour chaque question est en dessous du seuil de 30%. L'imputation des données est donc réalisable.

Quelle est la fréquence de données manquantes par visites ? En moyenne à l'inclusion, 14% des données sont manquantes. Il s'agit du plus faible taux parmi les différentes modalités de la variable visite. Pour la visite à l'inclusion, le taux de données manquantes est le plus faible, en voici un échantillon :

Table B-2. Données manquantes en fonction des dimensions du SF-36 à l'inclusion

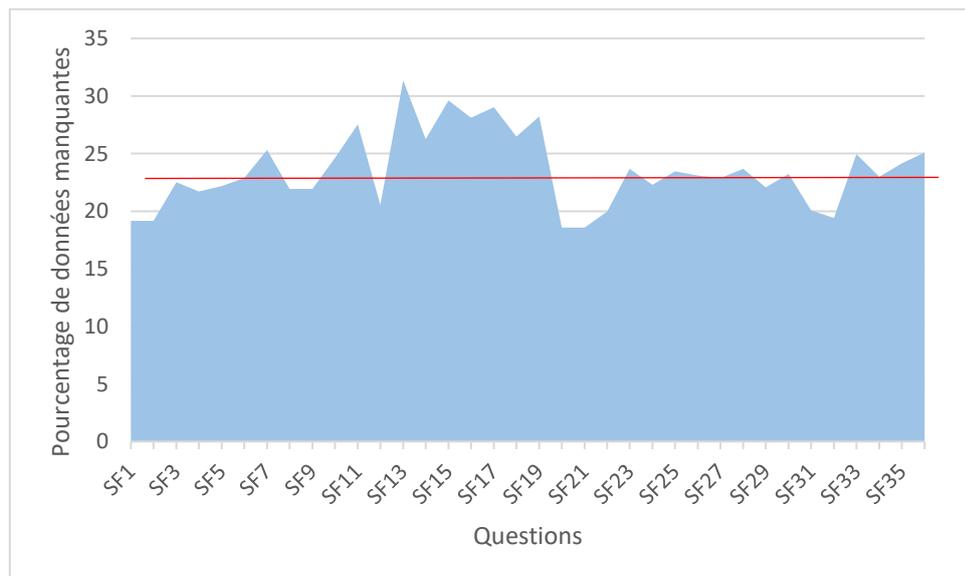
	SF-36_1 Fréquence (%)	SF-36_2 Fréquence (%)	SF-36_3 Fréquence (%)	SF-36_4 Fréquence (%)	SF-36_5 Fréquence (%)
Missing	71 (8,25)	69 (8,25)	93 (10,80)	90 (10,45)	85 (9,87)
Not Missing	790 (91,75)	792 (91,99)	768 (89,20)	771 (89,55)	776 (90,13)

Figure B-2. Analyse des données manquantes, SF-36 à l'inclusion, des données manquantes dans des proportions inférieures à 20%.



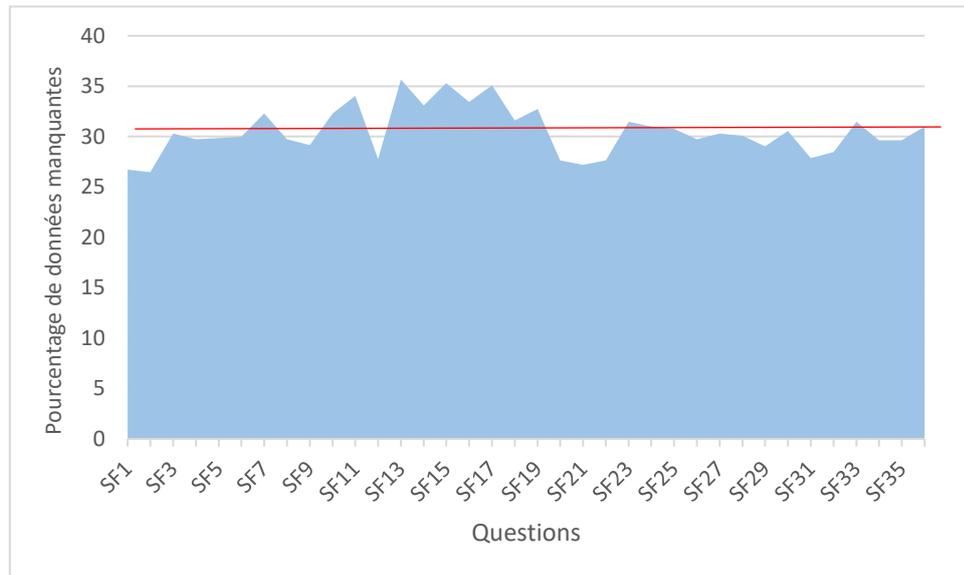
À J+30, 23,7% (en rouge) des données sont manquantes en moyennes. La répartition des valeurs manquantes par question peut être représentée comme suit, avec en rouge la moyenne sur toutes les questions pour la date J+30 :

Figure B-3. Analyse des données manquantes, SF-36 à J+30, des données manquantes dans des proportions inférieures à 30% pour la majorité des questions.



À J+120, en moyenne 30,52% (en rouge) de valeurs sont manquantes. Il s'agit là du plus fort taux de valeurs manquantes. Cela s'explique par le fait qu'au fil du temps les patients répondent de moins en moins au questionnaire. Une vision globale des valeurs manquantes à cette date est fournie par le graphique suivant :

Figure B-4. Analyse des données manquantes, SF-36 à J+120, des données manquantes dans des proportions supérieures à 30% pour la majorité des questions.



## B - 2 - Gestion des données manquantes pour l'EQ-5D-3L

Comment sont réparties les données manquantes ? Ce questionnaire a été rendu par 904 patients différents. Cela représente donc au total 2712 questionnaires rendus (même partiellement remplis). Cela représente donc environ 3 questionnaires par patients. Pour rappel le questionnaire EuroQol est rempli par le patient aux dates J-15/J-2, J+15/J+30 et enfin J+120. Ainsi il apparaît que les 904 patients ayant répondu aux questionnaires l'ont fait sérieusement durant la totalité de l'expérience. Toutefois, il était censé y avoir 978 patients dans l'expérience.

Table B-3. Répartition des données manquantes par visite pour la dimension Mobilité

Mobilité	Inclusion	J+30	J+120	Total
Aucun problème	504	451	412	1367
Problème modéré	283	236	211	730
Incapacité	5	5	1	11
Données manquantes	69	169	237	475
<b>Total</b>	<b>861</b>	<b>861</b>	<b>861</b>	<b>2583</b>
<b>% de DM</b>	<b>8,01%</b>	<b>19,63%</b>	<b>27,53%</b>	<b>18,39%</b>

Figure B-5. Analyse des données manquantes dimension Mobilité

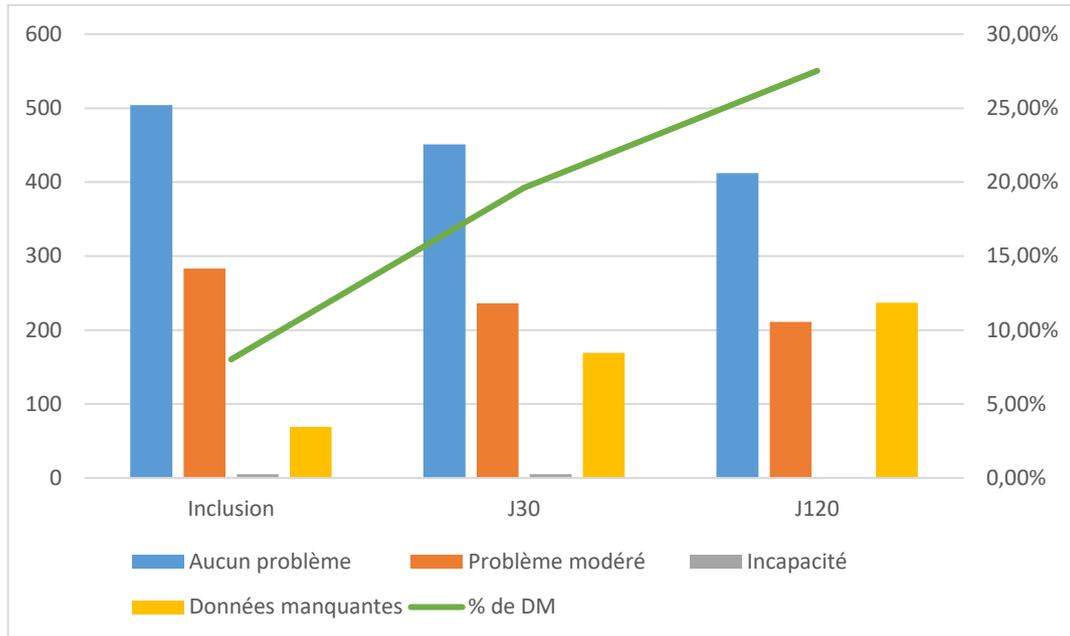


Table B-4. Répartition des données manquantes par visite pour la dimension Soins autonomes

Soins autonome	Inclusion	J+30	J+120	Total
<b>Aucun problème</b>	747	635	584	1966
<b>Problème modéré</b>	42	46	35	123
<b>Incapacité</b>	4	4	2	10
<b>Données manquantes</b>	68	176	240	484
<b>Total</b>	861	861	861	2583
<b>% de DM</b>	7,90%	20,44%	27,87%	18,74%

Figure B-6. Analyse des données manquantes dimension Soins autonomes

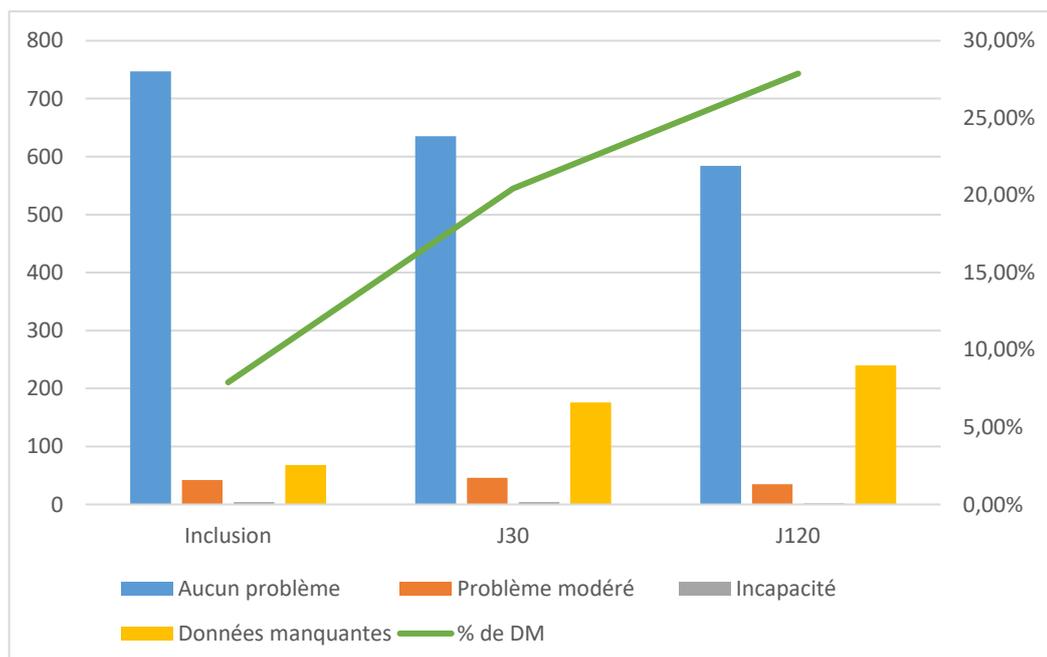


Table B-5. Répartition des données manquantes par visite pour la dimension Activités habituelles

Activités habituelles	Inclusion	J+30	J+120	Total
Aucun problème	610	483	476	1569
Problème modéré	176	188	145	509
Incapacité	7	14	4	25
Données manquantes	68	176	236	480
Total	861	861	861	2583
% de DM	7,90%	20,44%	27,41%	18,58%

Figure B-7. Analyse des données manquantes dimension Activités habituelles

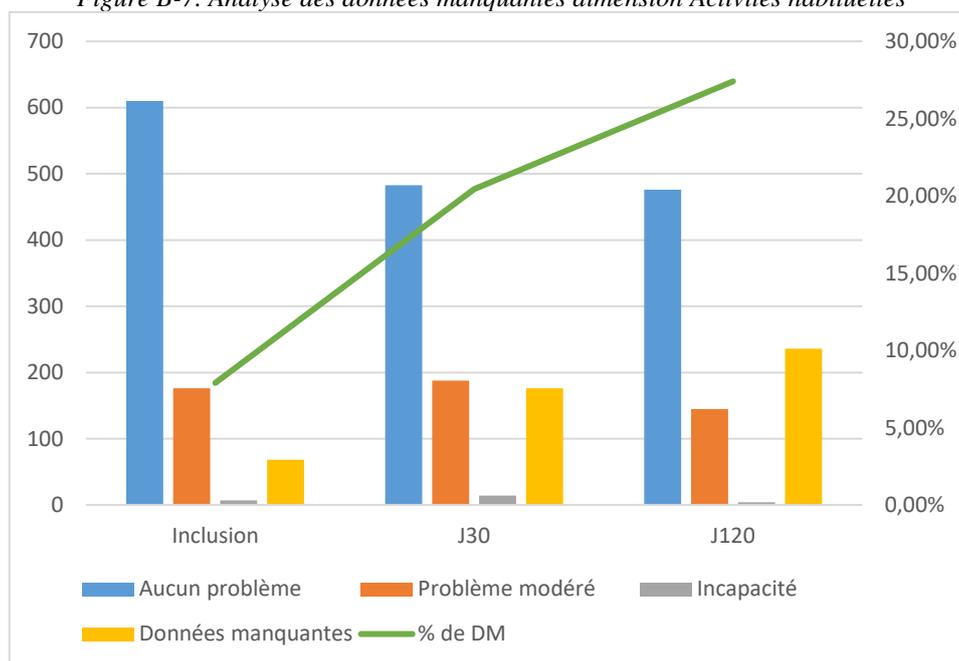


Table B-6. Répartition des données manquantes par visite pour la dimension Douleurs

Douleurs	Inclusion	J+30	J+120	Total
Aucun problème	223	175	159	557
Problème modéré	518	477	425	1420
Incapacité	46	34	40	120
Données manquantes	74	175	237	486
Total	861	861	861	2583
% de DM	8,59%	20,33%	27,53%	18,82%

Figure B-8. Analyse des données manquantes dimension Douleurs

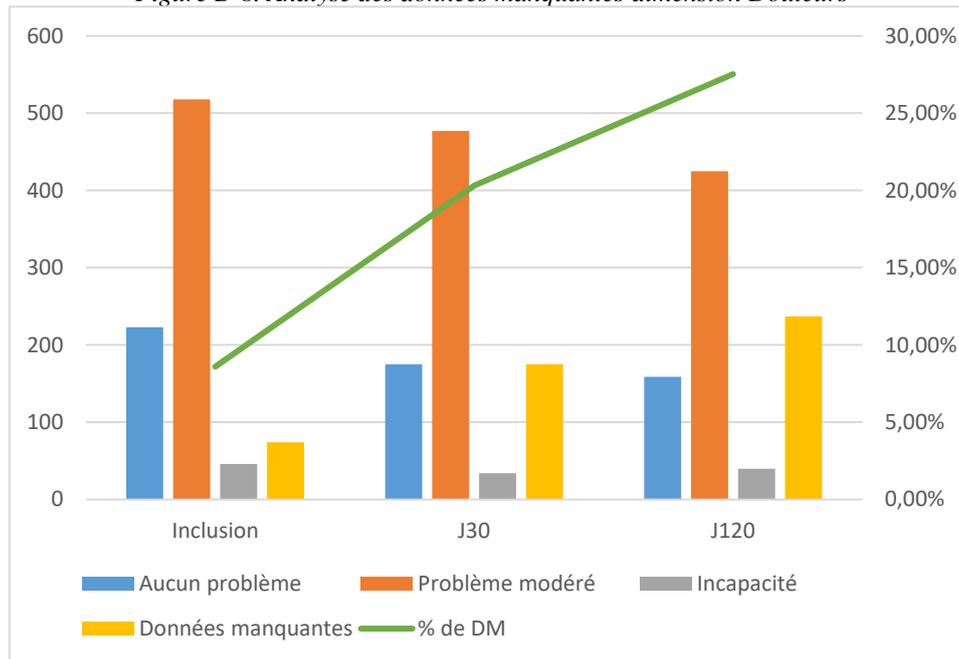
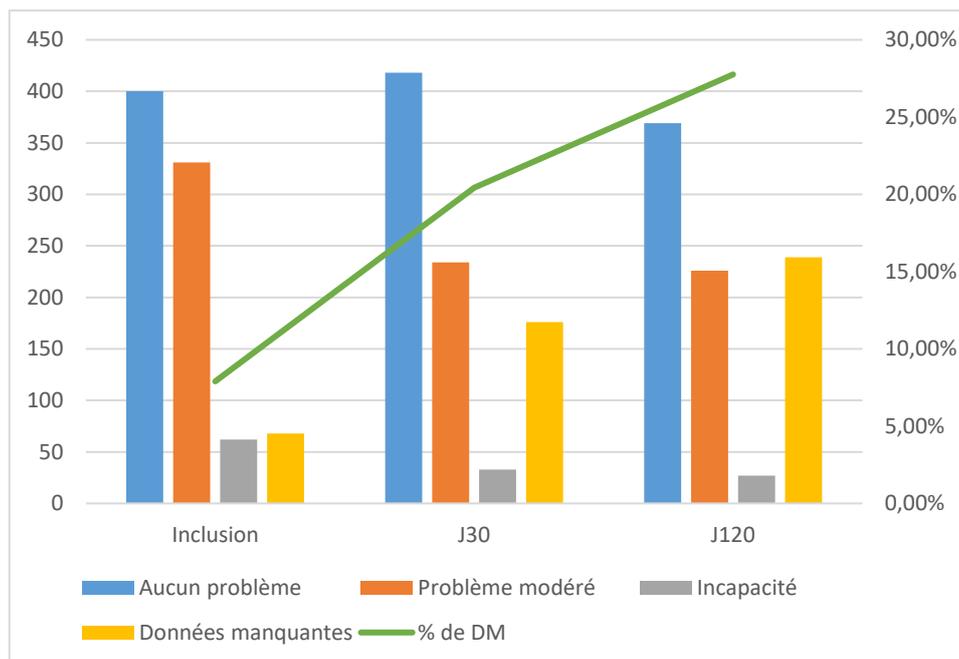


Table B-7. Répartition des données manquantes par visite pour la dimension Inquiétude

Inquiétude	Inclusion	J+30	J+120	Total
Aucun problème	400	418	369	1187
Problème modéré	331	234	226	791
Incapacité	62	33	27	122
Données manquantes	68	176	239	483
<b>Total</b>	<b>861</b>	<b>861</b>	<b>861</b>	<b>2583</b>
<b>% de DM</b>	<b>7,90%</b>	<b>20,44%</b>	<b>27,76%</b>	<b>18,70%</b>

Figure B-9. Analyse des données manquantes dimension Inquiétude



Concernant les dimensions, les résultats sont les suivants :

Table B-8. Données manquantes, dimensions croisées

Dimensions	Inclusion	J+30	J+120	Total
DM Mobilité	69	169	237	475
DM Soins autonomes	68	176	240	605
DM Activités habituelles	68	176	236	480
DM Douleurs	74	175	237	486
DM Inquiétudes	68	176	239	483
<b>Total DM</b>	<b>347</b>	<b>872</b>	<b>1189</b>	<b>2529</b>
<b>Total données complètes</b>	<b>4305</b>	<b>4305</b>	<b>4305</b>	<b>12 915</b>
<b>% de DM</b>	<b>8,06%</b>	<b>20,26%</b>	<b>27,62%</b>	<b>19,58%</b>

Figure B-10. Analyse des données manquantes dimensions croisées

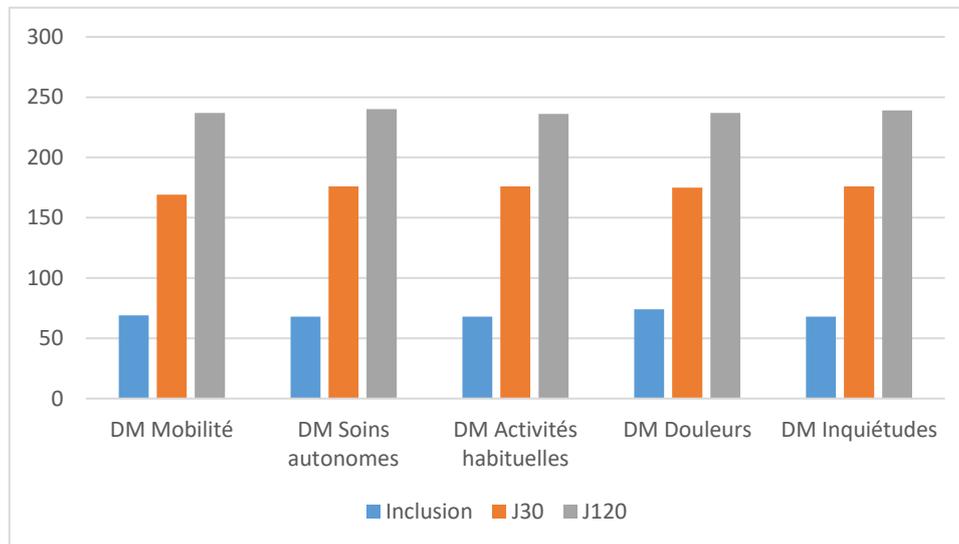
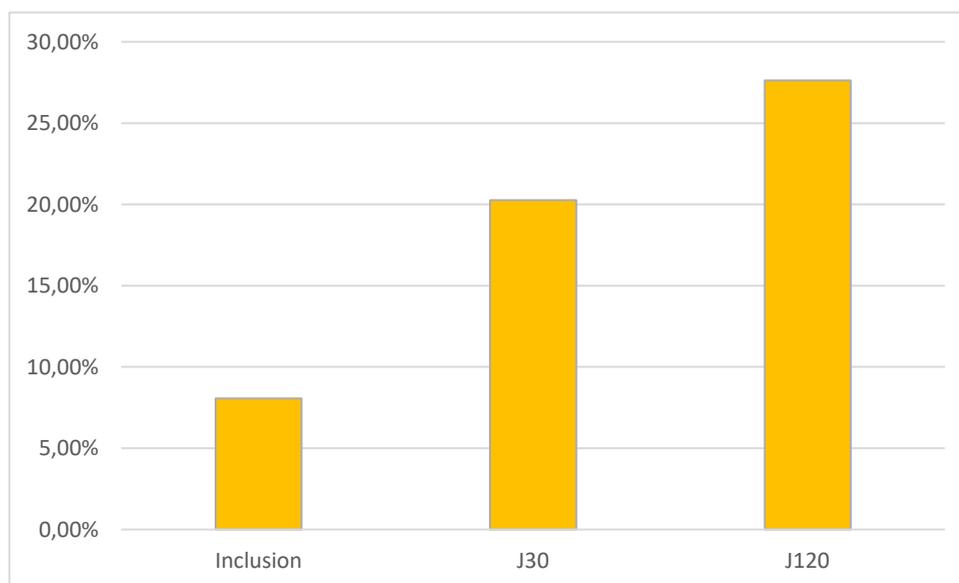


Figure B-11. Pourcentage de Données manquantes, 5 dimensions confondues

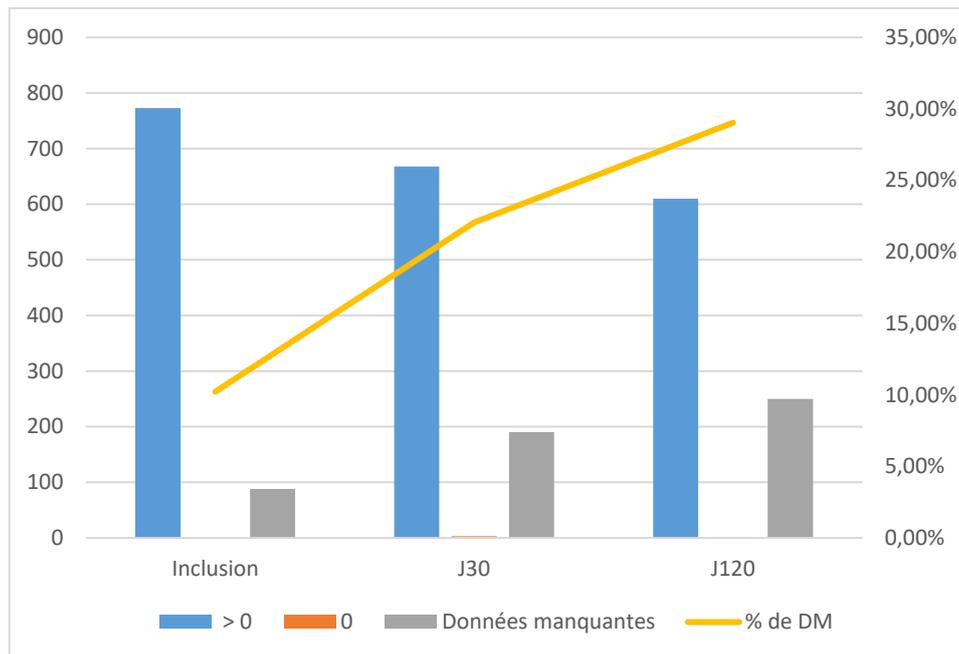


Désormais concernant la variable modélisant l'état de santé des patients :

Table B-9. Données manquantes pour la variable état de santé des patients

État de santé	Inclusion	J+30	J+120	Total
> 0	773	668	610	2051
0	0	3	1	4
Données manquantes	88	190	250	528
<b>Total</b>	<b>861</b>	<b>861</b>	<b>861</b>	<b>2583</b>
<b>% de DM</b>	<b>10,22%</b>	<b>22,07%</b>	<b>29,04%</b>	<b>20,44%</b>

Figure B-12. Analyse des données manquantes, variable État de santé



Par ailleurs, il y a 25 données manquantes par visite concernant le bras de randomisation. Cela représente 75 questionnaires manquants sur cette variable sur l'ensemble des visites, soit 25 patients dont le bras de randomisation n'est pas renseigné. Il s'agit de patients qui n'ont pas été randomisés.

Sur ce questionnaire, le nombre de données manquantes est conséquent. Toutefois, ce pourcentage se trouve en dessous du seuil des 30% de données manquantes, qui légitime d'imputer ces données manquantes par imputation multiple.

D'un point de vue plus général, le taux de données manquantes augmente à mesure que les visites passent. Le paterne des données manquantes est disponible ci-dessous (Figure B-10).

Table B-10. Paternité des données manquantes pour chaque dimension du questionnaire

Profil	État de santé	Mobilité	Soins autonomes	Activités habituelles	Douleurs	Inquiétude	Fréquence	%
1	X	X	X	X	X	X	1975	76.46
2	X	X	X	X	X	.	9	0.35
3	X	X	X	X	.	X	13	0.50
4	X	X	X	X	.	.	4	0.15
5	X	X	X	.	X	X	8	0.31
6	X	X	.	X	X	X	11	0.43
7	X	X	.	X	X	.	1	0.04
8	X	X	.	X	.	X	1	0.04
9	X	X	.	.	X	X	2	0.08
10	X	X	.	.	X	.	2	0.08
11	X	.	X	X	X	X	8	0.31
12	X	.	.	.	X	.	1	0.04
13	X	.	.	.	.	.	22	0.85
14	.	X	X	X	X	X	75	2.90
15	.	X	X	X	X	.	2	0.08
16	.	X	X	X	.	X	3	0.12
17	.	X	.	.	X	X	1	0.04
18	.	X	.	.	.	.	1	0.04
19	.	.	X	X	X	X	1	0.04
20	.	.	X	.	X	X	1	0.04
21	.	.	.	.	.	X	1	0.04
22	O	O	O	O	O	O	441	17.07

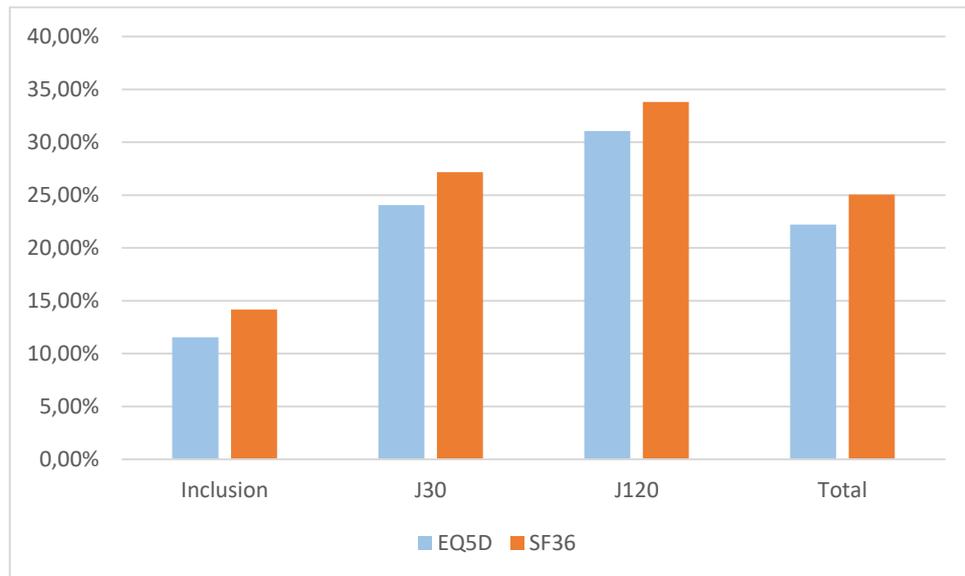
Note de lecture : X symbolise que le patient a répondu à toutes les questions de la dimension. Ainsi, 73,12% des patients ont rempli correctement le questionnaire, alors que 2,77% ont des données manquantes uniquement sur l'état de santé.

1983 questionnaires ont été remplis totalement. Par ailleurs, 22,72% des questionnaires n'ont pas été remplis. Les autres ont été remplis partiellement. Ainsi, au global 729 questionnaires ont été remplis partiellement. Cela représente donc 26,89% de questionnaires comportant des données manquantes.

### B - 3 – Comparaison croisée des valeurs manquantes

Comme avec le questionnaire EQ-5D-3L, le taux de réponse diminue avec le temps. Les taux de valeurs manquantes sont parallèles dans les deux questionnaires (Figure B-13).

Figure B-13. Analyse des données manquantes, comparaison des valeurs manquantes aux différentes dates en fonction des questionnaires



## Annexe C – Matrice des scores d'utilité de Julie Chevalier

Variable	TT01	TT02	TT03	TT04	TT05	TT06	TT07 N3-model	TT08	TT09 D1-model	TT010
Constante	0.047	0.042	0.023**	0.026**	0.069	0.070	0.0181**	0.031		
<b>Mobilité</b>										
MO 0 si niveau 1; 1 si niveau 2; 2 si niveau 3	0.205	0.212	0.206	0.198						
MO2 1 si niveau 2; 0 sinon	.	.	.	.	0.131	0.130	0.154	0.143	0.202	0.174
MO3 1 si niveau 3; 0 sinon	.	.	.	.	0.388	0.387	0.373	0.364	0.571	0.532
<b>Autonomie</b>										
SC 0 si niveau 1; 1 si niveau 2; 2 si niveau 3	0.161	0.160	0.165	0.167	.	.	.	.	.	.
SC2 1 si niveau 2; 0 sinon	.	.	.	.	0.196	0.195	0.210	0.209	0.247	0.240
SC3 1 si niveau 3; 0 sinon	.	.	.	.	0.321	0.322	0.325	0.331	0.530	0.499
<b>Activités courantes</b>										
UA 0 si niveau 1; 1 si niveau 2; 2 si niveau 3	0.133	0.134	0.076	0.068	.	.	.	.	.	.
UA2 1 si niveau 2; 0 sinon	.	.	.	.	0.207	0.206	0.156	0.142	0.155	0.173
UA3 1 si niveau 3; 0 sinon	.	.	.	.	0.270	0.269	0.188	0.176	0.309	0.344
<b>Douleurs / Gêne</b>										
PD 0 si niveau 1; 1 si niveau 2; 2 si niveau 3	0.154	0.149	0.125	0.127						
PD2 1 si niveau 2; 0 sinon	.	.	.	.	0.096	0.096	0.110	0.108	0.144	0.140
PD3 1 si niveau 3; 0 sinon	.	.	.	.	0.318	0.320	0.264	0.275	0.483	0.443
<b>Anxiété / Dépression</b>										
AD 0 si niveau 1; 1 si niveau 2; 2 si niveau 3	0.123	0.119	0.095	0.096	.	.	.	.	.	.
AD2 1 si niveau 2; 0 sinon	.	.	.	.	0.082	0.081	0.088	0.078	0.083	0.110
AD3 1 si niveau 3; 0 sinon	.	.	.	.	0.255	0.256	0.204	0.209	0.389	0.378
N2 1 si aucune dimension au niveau 2; 0 sinon.	.	0.039	.	-0.046	.	-0.004**	.	-0.041	.	.
N3 1 si aucune dimension au niveau 3; 0 sinon.	.	.	0.194	0.218	.	.	0.169	0.178	.	.
I2 Nombre de dimensions au niveau 2	.	.	.	.	.	.	.	.	-0.215	-0.041
I2Sq Valeur carrée de I2	.	.	.	.	.	.	.	.	0.036	.
I3 Nombre de dimensions au niveau 3	.	.	.	.	.	.	.	.	-0.261	-0.178
I3Sq Valeur carrée de I3	.	.	.	.	.	.	.	.	0.0006**	.
D1us Nombre de dimensions au niveau 2 ou 3	.	.	.	.	.	.	.	.	0.063	0.009**
AIC (smaller is better)	9657	9655	9512	9509	9556	9563	9484	9485	9463	9485
MAE	0.071	0.071	0.052	0.050	0.055	0.055	0.043	0.042	0.031	0.042
Pearson correlation	0.980	0.982	0.990	0.991	0.989	0.988	0.993	0.993	0.997	0.993

## Annexe D – Mapping

Tableau D-1 : Description des échelles de qualité de vie sur l'échantillon total

	Moyenne	Écart-type	Médiane	Minimum	Maximum
<b>SF-36 domain scores</b>					
Physical functioning	73,36	23,74	80,00	0,00	100,00
Rôle physical	47,35	39,87	50,00	0,00	100,00
Rôle emotional	62,33	42,19	66,67	0,00	100,00
Social functioning	77,19	23,70	85,71	0,00	100,00
Mental Health	70,48	19,75	75,00	0,00	100,00
Energy/Vitality	54,53	20,30	56,25	0,00	100,00
Bodily pain	68,18	25,10	71,43	0,00	100,00
General health perception	57,22	20,14	60,00	0,00	100,00
<b>EQ-5D score d'utilité</b>	<b>0,73</b>	<b>0,24</b>	<b>0,80</b>	<b>-0,38</b>	<b>1,00</b>
Âge	70	8,87	70	39	92
Femme			23,13%		
INVOS™ Aveugle			50,23%		
N			1738		

Tableau D-2 : Description des échelles de qualité de vie sur l'échantillon d'apprentissage

	Moyenne	Écart-type	Médiane	Minimum	Maximum
<b>Dimensions du SF-36</b>					
PF - Fonctions physiques	73,38	23,63	80,00	0,00	100,00
RP - Limitations dues à l'état physique	46,69	40,05	50,00	0,00	100,00
RE - Limitations dues à l'état affectif	62,12	42,30	100,00	0,00	100,00
VT - Vitalité	76,98	23,61	85,71	0,00	100,00
MH - Santé psychique	70,13	19,97	70,00	0,00	100,00
SF - Vie et relations avec les autres	54,31	20,50	56,25	0,00	100,00
BP - Douleurs physiques	67,92	24,62	71,43	0,00	100,00
GH - Santé générale	57,01	19,65	60,00	0,00	100,00
<b>Score global d'utilité de l'EQ-5D-3L</b>	<b>0,74</b>	<b>0,24</b>	<b>0,80</b>	<b>-0,38</b>	<b>1,00</b>
Âge	70,11	8,92	70	39	92
Femme			22,84%		
INVOS™ Aveugle			50,58%		
N			1042		

Tableau D-3 : Description des échelles de qualité de vie sur l'échantillon test

	Moyenne	Écart-type	Médiane	Minimum	Maximum
<b>Dimensions du SF-36</b>					
PF - Fonctions physiques	73,34	23,91	80,00	0,00	100,00
RP - Limitations dues à l'état physique	48,35	39,61	50,00	0,00	100,00
RE - Limitations dues à l'état affectif	62,64	41,89	66,67	0,00	100,00
VT - Vitalité	77,50	23,86	85,71	0,00	100,00
MH - Santé psychique	71,00	13,42	75,00	0,00	100,00
SF - Vie et relations avec les autres	54,87	20,00	56,25	0,00	100,00
BP - Douleurs physiques	68,56	25,82	71,43	0,00	100
GH - Santé générale	57,41	20,86	60,00	0,00	100,00
<b>Score global d'utilité de l'EQ-5D-3L</b>	0,74	0,25	0,80	-3,26	1,00
Âge	69,75	8,79	69	39	92
Femme			23,56%		
INVOS™ Aveugle			49,71%		
N			696		

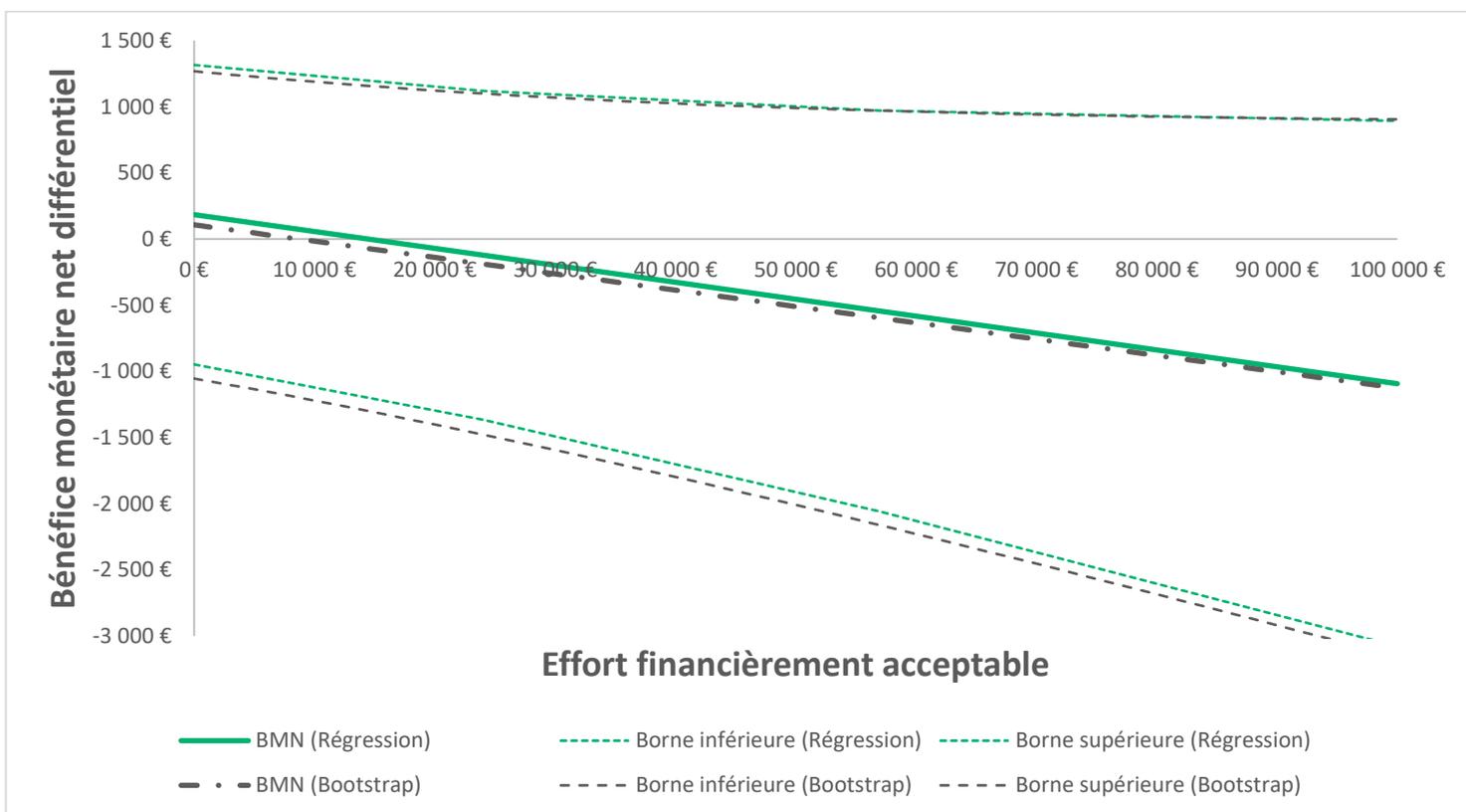
## Annexe E – Résultats supplémentaires

### E-1 - Population FAS évaluable

L'estimation du bénéfice monétaire net dans le cadre de la régression permet d'obtenir un intervalle de confiance. La Figure E-1 représente le bénéfice monétaire net différentiel et son intervalle de confiance. Le bénéfice monétaire net différentiel estimé par la technique des réplifications bootstrap est également présenté sur la Figure E-1. Ce graphique permet de comparer les résultats obtenus à partir de deux méthodes différentes caractérisant l'incertitude autour du BMND.

Les estimations du bénéfice monétaire net différentiel par les deux méthodes sont sensiblement similaires. Les deux méthodes diffèrent le plus dans l'estimation des intervalles de confiance.

Figure E-1 : Comparaison du bénéfice monétaire net différentiel et de son intervalle de confiance dans le cadre du bootstrap et le cadre de la régression de la population FAS évaluable



Les réplifications bootstrap ont également servi à la construction des courbes d'acceptabilité des deux traitements. La méthode de régression permet également d'estimer les courbes d'acceptabilité. En effet, la *p-value* de l'estimateur du bénéfice monétaire permet de calculer la probabilité d'efficience.

La Figure E-2 présente la courbe d'acceptabilité différentielle estimée par le biais de la méthode de la régression, mais aussi la courbe d'acceptabilité différentielle estimée par le biais des réplifications bootstrap pour des valeurs de l'effort socialement acceptable allant de 0€ à 100 000€. Les courbes d'acceptabilité donnent la probabilité pour une stratégie d'être efficiente par rapport à l'ensemble des autres stratégies pour une valeur de l'effort socialement acceptable.

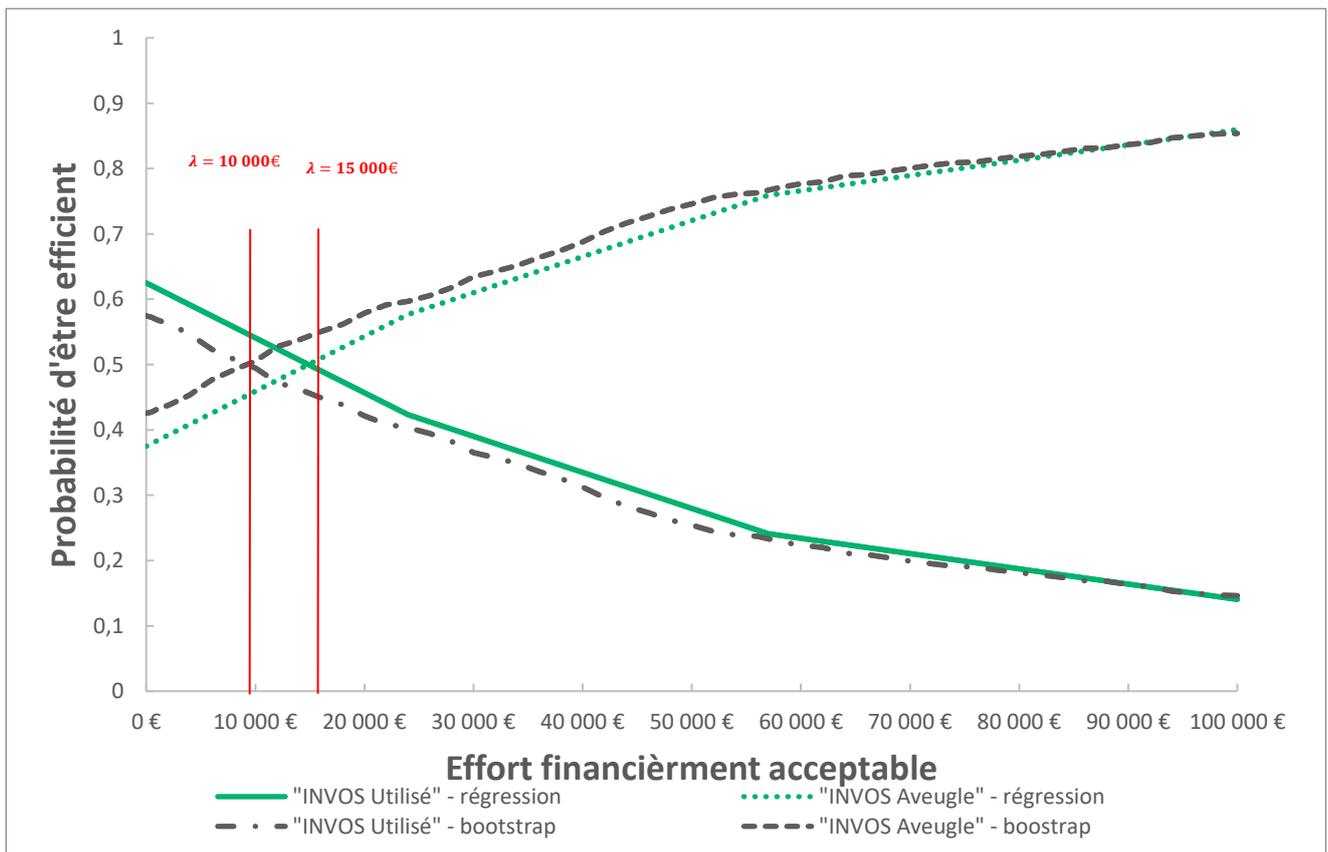
Pour de faibles valeurs de l'effort socialement acceptable, le bénéfice monétaire net estimé par la méthode de la régression est supérieur à celui calculé par le bootstrap.

Pour une valeur de l'effort socialement acceptable inférieure à 9 000€, la surveillance par oxymétrie cérébrale est la stratégie qui a la probabilité la plus élevée de contribuer à l'amélioration de l'état de santé de la population cible. Au-delà de ce seuil de 9 000€, c'est la stratégie de surveillance anesthésique optimisée habituelle qui a la plus grande probabilité d'être rentable en termes de santé.

L'analyse du bénéfice net par régression multiple révèle que, la surveillance par oxymétrie cérébrale a plus de chances d'être bénéfique pour la santé des patients ayant bénéficié d'une endatectomie que ne pourrait l'être une surveillance anesthésique optimisée en deçà du seuil de 15 000€. Au-delà de ce seuil, c'est la surveillance optimisée s'avère la plus rentable en termes de santé.

Si on acceptait de transposer les règles les plus extrêmes du NICE à la France en considérant une valeur de l'effort socialement acceptable égale à 24 000 €, la surveillance par oxymétrie cérébrale serait efficiente dans 40% des simulations par rapport à la surveillance anesthésique optimisée en utilisant la méthode bootstrap. Elle serait efficiente avec une probabilité de 0.42 selon la méthode par régression.

Figure E-2 : Comparaison des courbes d'acceptabilité comparative dans le cadre du bootstrap et le cadre de la régression de la population FAS évaluable

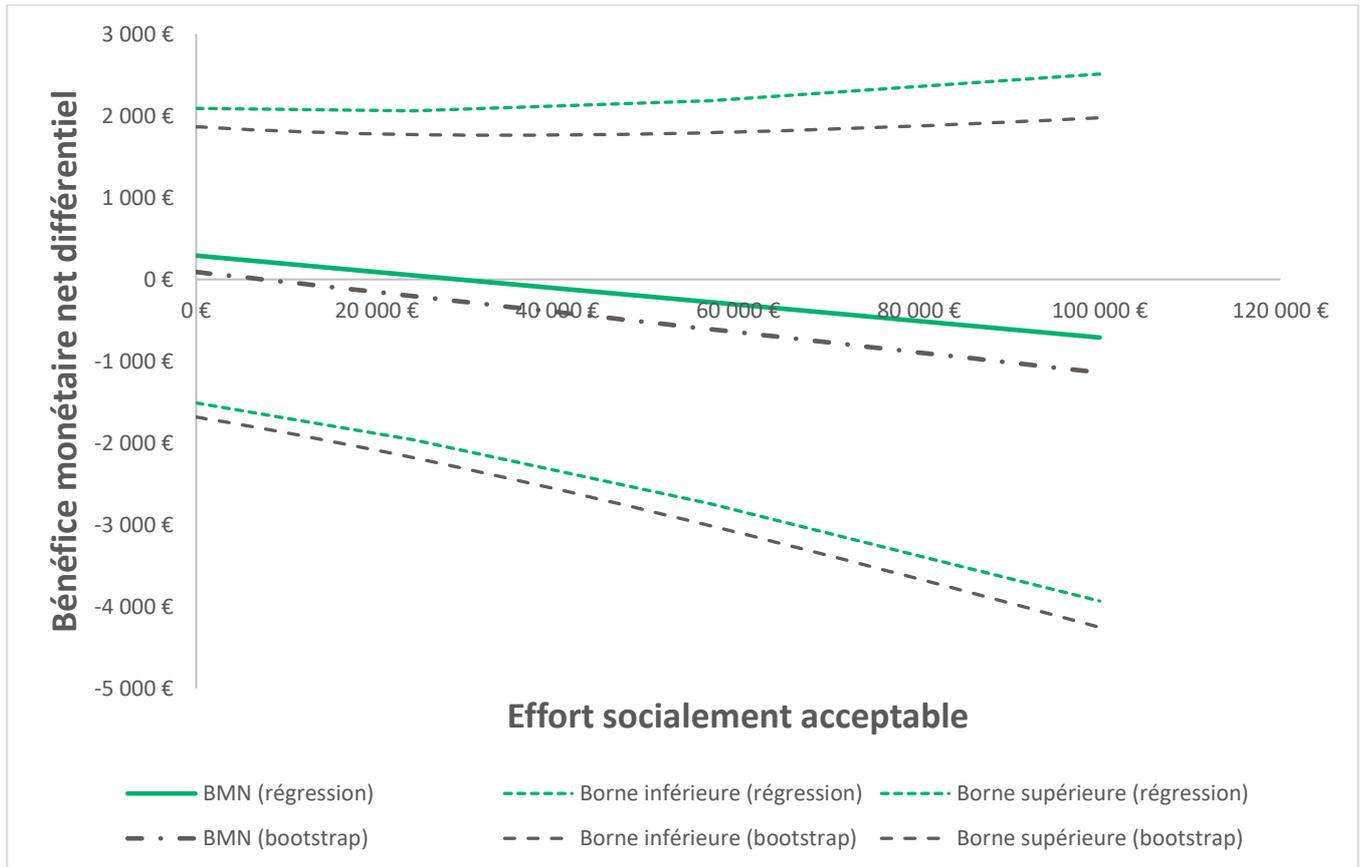


## E-2 - Population NIRS évaluable

Le bénéfice monétaire net et son intervalle de confiance estimé par la méthode du bootstrap et par la méthode de régression sont représentés sur la Figure E-3.

La méthode par la régression avec la prise en compte des variables exogènes explicatives estime à la hausse le bénéfice monétaire net par rapport à l'estimation réalisée par la méthode du bootstrap.

Figure E-3 : Comparaison du bénéfice monétaire net différentiel et de son intervalle de confiance dans le cadre du bootstrap et le cadre de la régression de la population NIRS évaluable



La Figure compare les courbes d'acceptabilité obtenues par la méthode par régression et par la méthode bootstrap.

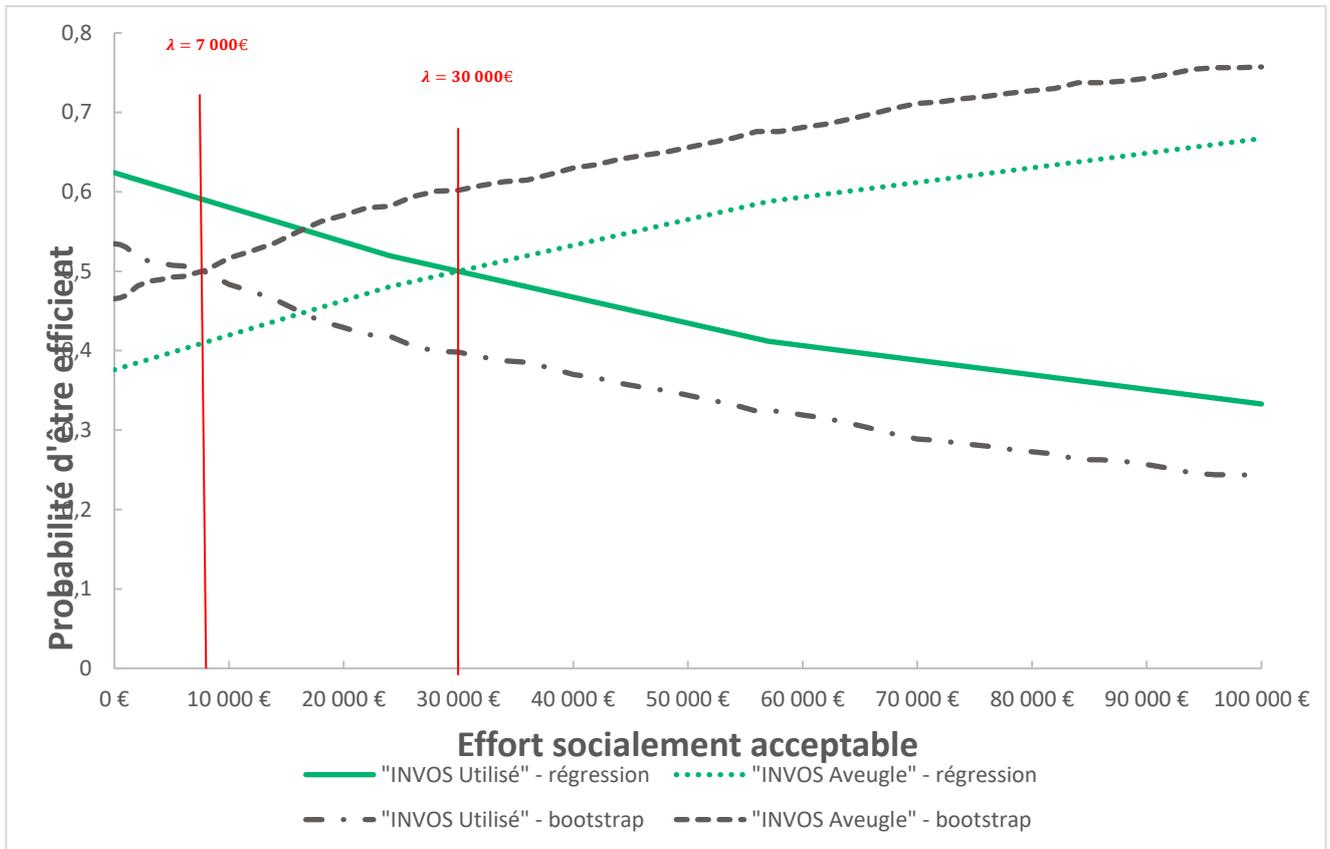
La probabilité d'efficacité estimée par la méthode de régression pour le groupe INVOS™ Utilisé est nettement supérieure à la probabilité d'efficacité estimée par la méthode bootstrap.

Par la méthode bootstrap, la stratégie de surveillance par oxymétrie cérébrale a la probabilité d'être efficace supérieure à la stratégie comparative jusqu'au seuil de 8 000€. Au-delà, c'est la stratégie optimisée habituelle qui a la probabilité d'être efficace la plus élevée.

Par la méthode de régression, le seuil à partir duquel la stratégie optimisée a la probabilité d'être coût efficace la plus élevée est de 30 000€.

Pour une valeur de l'effort socialement acceptable égale à 24 000€, la probabilité que le traitement expérimental soit efficace par rapport au traitement comparateur est égale à 52% avec la méthode par régression alors qu'elle est de 42% avec la méthode bootstrap.

Figure E-4 : Comparaison des courbes d'acceptabilité différentielles dans le cadre du bootstrap et le cadre de la régression de la population NIRS évaluable



## Annexe F – Calcul du revenu équivalent annuel

Dans l'étude, nous avons eu besoin de calculer le revenu équivalent annuel sur 5 ans correspondant à l'utilisation du matériel INVOS™. En prenant pour exemple le centre de Nantes, nous savons que chaque appareil est utilisé en moyenne 75 fois par an. La borne inférieure est de 50 utilisations annuelles, et la borne supérieure est de 180. Nous supposons que tous les centres font en moyenne 75 utilisations pour l'endartériectomie par an. Nous cherchons donc à calculer le revenu équivalent annuel du matériel sur 5 ans. Nous calculons donc le revenu équivalent annuel, ou annuité constante, sur 5 ans.

Le revenu équivalent annuel peut se calculer lors de la souscription à un emprunt afin d'évaluer le montant à rembourser à chaque fin de période (année, mois...). Les remboursements sont échelonnés suivant la durée de l'emprunt (ici, 5 ans). Un revenu équivalent annuel correspond au montant à payer pour une seule période (ici, 1 an). Le montant de l'échéance n'évolue pas tout au long de la durée de l'emprunt (mais la part des intérêts va en déclinant).

Il s'agit d'un type de type de remboursement d'emprunt le plus classique. Lors de l'établissement d'un emprunt la banque peut nous communiquer le taux d'amortissement correspond à ce calcul. La formule est la suivante :

$$\text{Annuités constantes} = \text{montant de l'emprunt} \times \frac{\text{taux d'intérêt}}{1 - (1 + \text{taux d'intérêt})^{-\text{nombre d'années}}}$$

Ici

$$a = 10\,580 \times \frac{0,04}{1 - (1 + 0,04)^{-5}} = 2\,376,56$$

Puis nous ramenons cela à un seul patient, en prenant le nombre d'utilisations moyennes par an, pour obtenir le prix du matériel pour un patient :

$$a/75 = 31,69\text{€}$$

## Annexe G – Traduction française du questionnaire RUD

## ETUDE EMOCAR

### Évaluation médico-économique de la surveillance par oxymétrie cérébrale (INVOS™) en peropératoire lors d'endartériectomies carotidiennes

Soutenue et financée par le Ministère de la Santé

Promoteur : CHU - Nantes  
Direction Recherche  
5, allée de l'île Gloriette  
44 093 Nantes cedex 01 (FRANCE)  
Tel : 02 53 48 28 35

## QUESTIONNAIRE INITIAL

**NUMERO DU CENTRE :**                   |\_|\_|

**NUMERO DE PATIENT :**               |\_|\_|\_|

**INITIALES PATIENT :**               |\_|--|\_|

Nom   Prénom

**Date de remplissage suggérée :** |\_|\_|/ |\_|\_|/ |\_|\_|\_|\_|

**Date de remplissage effective :** |\_|\_|/ |\_|\_|/ |\_|\_|\_|\_|

## A quoi sert le questionnaire Aidant/Patient et comment le remplir ?

Vous avez accepté de participer à **l'étude EMOCAR**, dont le but est de démontrer l'intérêt clinique et économique d'une nouvelle technique de surveillance de l'oxygénation cérébrale pendant la chirurgie carotidienne.

Comme vous le savez, cette nouvelle technique de surveillance a pour objet de diminuer le risque de l'intervention, d'améliorer votre autonomie et de diminuer le recours à de nouveaux soins ou à une assistance supplémentaire de vos proches.

Afin d'évaluer les avantages et les inconvénients de cette nouvelle technique, nous souhaiterions recueillir auprès de vous et de votre « aidant familial » un certain nombre d'informations, avant et après votre intervention sur une période de 4 mois, sous forme d'un questionnaire.

### Qu'entend-on par « aidant familial » ?

Il s'agit de la personne qui se trouve à vos côtés, soit quotidiennement, soit ponctuellement et qui vous assiste dans vos tâches de la vie quotidienne et/ou vos soins. Il s'agit le plus souvent de votre conjoint(e), mais cela peut être aussi votre fille/fils, un(e) ami(e) ou un(e) voisin(e). Il ne s'agit pas d'une personne rémunérée (ex : aide ménagère, infirmière).

### **Le questionnaire que nous vous proposons est composé de deux parties :**

- 1) Questionnaire « aidant », à compléter par votre aidant familial.
- 2) Questionnaire « patient » à compléter par vos soins et éventuellement avec l'aide de votre aidant.

Nous vous remercions d'être le plus précis possible et de remplir le questionnaire intégralement. Si certaines parties ne s'appliquent pas à votre cas, il vous est toujours possible de cocher « non » au début du paragraphe concerné ou de mettre « 0 » si une valeur ou un temps vous est demandé (ex : temps consacré à tel soin, etc.).

Pour toute question ou problème rencontré lors du remplissage de ces questionnaires, n'hésitez pas à contacter le Dr..... ou M..... (TEC de l'étude) au : .....

Le questionnaire initial doit être rapporté lors de votre hospitalisation pour votre intervention, les questionnaires de suivi seront à adresser par voie postale dans une enveloppe pré-affranchie, à l'adresse mentionnée sur l'enveloppe, ou rapportés au médecin qui vous a proposé cette étude, lors d'une éventuelle consultation dans la période de suivi.

Nous vous remercions par avance de votre coopération.

## QUESTIONNAIRE INITIAL AIDANT

**A remplir par l'aidant**



c. Surveillance :

Au cours d'une journée type, au cours du mois dernier, combien de temps par jours avez-vous passé à surveiller (c.-à-d. prévenir des situations dangereuses) le patient ?	_ _ _ h  _ _ _ min / jour
Durant le dernier mois, combien de jours avez-vous passé à rendre ce service au patient ?	_ _ _  / jour(s)

**2- Situation professionnelle:**

Quelle est votre catégorie socio-professionnelle ?

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Agriculteur                | <input type="checkbox"/> Artisan, commerçant, chef d'entreprise |
| <input type="checkbox"/> Cadre, profession libérale | <input type="checkbox"/> Profession intermédiaire               |
| <input type="checkbox"/> Employé                    | <input type="checkbox"/> Ouvrier                                |
| <input type="checkbox"/> Retraité                   | <input type="checkbox"/> Inactif                                |

Occupez-vous un emploi rémunéré à l'heure actuelle?

- |  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Non → Merci de préciser la raison : | <input type="checkbox"/> Jamais travaillé                          |
|  | <input type="checkbox"/> Retraite                                  |
|  | <input type="checkbox"/> Retraite anticipée (sans raison médicale) |
|  | <input type="checkbox"/> Mise à pied / Licenciement                |
|  | <input type="checkbox"/> Problèmes de santé                        |
|  | <input type="checkbox"/> Pour prendre soin du patient              |
|  | <input type="checkbox"/> Autre                                     |

Oui → Dans ce cas, merci de répondre aux questions suivantes :

a) Nombre d'heures travaillées par semaine : |\_|\_|\_| h|\_|\_|\_| min / semaine

b) Une partie des heures travaillées vous est-elle payée pour que vous preniez soin du patient ?

- Oui → Combien ? |\_|\_|\_| h|\_|\_|\_| min / semaine  
 Non

c) Au cours du mois précédent, avez-vous réduit votre temps de travail habituel afin d'assurer des soins auprès du patient ?

- Oui → Combien ? |\_|\_|\_| h|\_|\_|\_| min / semaine

Non

d) Au cours du mois précédent, vos responsabilités auprès du patient ont-elles engendrées des absences à votre travail ?

Non

Oui → Combien de journées entières? |\_\_|\_\_|

Combien de demi-journée ? |\_\_|\_\_|

### 3- Consommation de soins de l'aidant :

a. Prescriptions de soins médicaux/paramédicaux :

Au cours du mois précédent, avez-vous consulté / reçu des soins de la part d'un médecin, d'un kinésithérapeute, d'un psychologue, d'un orthophoniste ou d'un autre professionnel de santé?

Non

Oui → Précisez dans le tableau ci-dessous le nombre de visites pour chaque spécialiste concerné :

Professionnels de santé	Nombre de visites au cours du mois précédent
Médecin généraliste	_ _ _
Cardiologue	_ _ _
Gériatre	_ _ _
Neurologue	_ _ _
Psychiatre	_ _ _
Kinésithérapeute	_ _ _
Psychologue	_ _ _
Ergothérapeute	_ _ _
Orthophoniste	_ _ _
Autre, précisez : .....	_ _ _

b. Prescriptions de soins hospitaliers :

Au cours du mois précédent, avez-vous été hospitalisé (y compris dans un service d'urgences)?

Non

Oui → Pour chaque hospitalisation, merci de compléter une ligne dans le tableau de la page suivante:

Hospitalisation N°	Diagnostic ou raison de l'hospitalisation	Date de début d'hospitalisation	Date de fin d'hospitalisation	Lieu d'hospitalisation	Service(s) concerné(s)	Nombre de nuits passées dans le/chaque service																						
1		<table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table>									<table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table>										..... ..... .....	<table border="1"> <tr><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td></tr> </table>						
2		<table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table>									<table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table>										..... ..... .....	<table border="1"> <tr><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td></tr> </table>						
3		<table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table>									<table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table>										..... ..... .....	<table border="1"> <tr><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td></tr> </table>						
4		<table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table>									<table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table>										..... ..... .....	<table border="1"> <tr><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td></tr> </table>						

c. Prescriptions de médicaments :

Etes-vous sous traitement médicamenteux (traitement avec ou sans ordonnance) ?

Non

Oui → Pour chaque traitement, merci de compléter une ligne dans le tableau ci-dessous :

<b>TRAITEMENTS - AIDANT</b>			
Nom du Traitement	Dosage	Nombre de prise par jour	Nombre de jour pour lesquels ce traitement a été pris au cours du dernier mois
Ex : Kardegic	75 mg	01	10
		_ _	_ _
		_ _	_ _
		_ _	_ _
		_ _	_ _
		_ _	_ _
		_ _	_ _
		_ _	_ _

		U U	U U
		U U	U U

## QUESTIONNAIRE INITIAL PATIENT

**(Partie à remplir par le patient, avec l'aide éventuelle de l'aidant familial)**

## 1- Logement du patient :

Quel est votre logement actuel?

- Mon propre logement, dans ce cas précisez si vous y vivez :
  - Seul(e)
  - Avec votre époux(se)
  - Avec une ou d'autres autres personnes
- Maison de retraite
- Etablissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD)
- Etablissement de soins de longue durée
- Autre, précisez : .....

## 2- Consommation de soins du patient :

### a. Prescriptions de soins médicaux/paramédicaux :

Au cours du mois précédent, avez-vous consulté / reçu des soins de la part d'un médecin, d'un kinésithérapeute, d'un psychologue, d'un orthophoniste ou d'un autre professionnel de santé?

- Non
- Oui → Précisez dans le tableau ci-dessous le nombre de visites pour chaque spécialiste concerné :

Professionnels de santé	Nombre de visites au cours du mois précédent
Médecin généraliste	_ _ _
Cardiologue	_ _ _
Gériatre	_ _ _
Neurologue	_ _ _
Psychiatre	_ _ _
Kinésithérapeute	_ _ _
Psychologue	_ _ _
Orthophoniste	_ _ _
Autre, précisez : .....	_ _ _

Au cours du mois précédent, avez-vous bénéficié de soins infirmiers ou de services à la personne?

Non

Oui → Précisez dans le tableau ci-dessous le nombre de visites et la durée moyenne des visites (lorsqu'elle est demandée) pour chaque service :

Services	Nombre de visites au cours du mois précédent	Durée moyenne de la visite
Soins infirmiers	_ _ _	_ _ _  h _ _ _  min
Aide à domicile :		
- Aide ménagère	_ _ _	_ _ _  h _ _ _  min
- Aide soignante	_ _ _	_ _ _  h _ _ _  min
- Auxiliaire de vie sociale	_ _ _	_ _ _  h _ _ _  min
Livraison de repas	_ _ _	
Autre, précisez : .....	_ _ _	

b. Prescriptions de soins hospitaliers :

Au cours du mois précédent, avez-vous été hospitalisé (y compris dans un service d'urgences)?

Non

Oui → Pour chaque hospitalisation, merci de compléter une ligne dans le tableau de la page suivante

Hospitalisation N°	Diagnostic ou raison de l'hospitalisation	Date de début d'hospitalisation	Date de fin d'hospitalisation	Lieu d'hospitalisation	Service(s) concerné(s)	Nombre de nuits passées dans le/chaque service																						
1		<table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table>									<table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table>										..... ..... .....	<table border="1"> <tr><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td></tr> </table>						
2		<table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table>									<table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table>										..... ..... .....	<table border="1"> <tr><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td></tr> </table>						
3		<table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table>									<table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table>										..... ..... .....	<table border="1"> <tr><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td></tr> </table>						
4		<table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table>									<table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table>										..... ..... .....	<table border="1"> <tr><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td></tr> </table>						

c. Prescriptions d'examens radiologiques :

Au cours du mois précédent, avez-vous effectué des examens radiologiques ?

Non

Oui → Pour chaque examen, merci de compléter une ligne dans le tableau ci-dessous :

Type d'imagerie	Localisation	Nombre d'examens réalisés	Lieu de réalisation
1:radiographie 2:échographie 3:scanner 4:IRM 5:ostéodensitométrie 6:scintigraphie osseuse 7:autre	1:main 2: poignet 3: coude 4:épaule 5:cou 6:hanche 7:bassin 8:genou 9:cheville 10:pied	11:poumon 12:rachis 13:membres inférieurs 14:membres supérieurs 15:tête 16:cœur 17:autre... .....	1:ville 2:hôpital
__	__	__	__
__	__	__	__
__	__	__	__
__	__	__	__
__	__	__	__
__	__	__	__
__	__	__	__
__	__	__	__

d. Prescriptions d'examens biologiques :

Au cours du mois précédent, avez-vous effectué des actes biologiques (prélèvements sang, urine) ?

Non

Oui → merci de compléter le tableau ci-dessous :

Type de prélèvements	Nombre de tests réalisés en ville	Nombre de tests réalisés à l'hôpital
<b>Bilan sanguin standard</b> comprenant : NFS + plaquettes + Ionogramme + Créatinine + Bilan hépatique*	__	__
Glycémie	__	__
Surveillance urinaire**  __	__	__
Autre	__	__

\* Bilan hépatique = phosphatases + Transaminases + GammaGT

\*\* Surveillance urinaire = bandelettes (1) ou ECBU (2)

e. Utilisation des transports sanitaires :

Au cours du mois précédent, avez-vous bénéficié de transports remboursés?

Non

Oui → Pour chaque transport remboursé, merci de compléter une ligne dans le tableau de la page suivante :

### TRANSPORTS REMBOURSES - PATIENT

Transport N°	Raison du transport	Date du transport	Trajet	Lieux de départ – d’arrivée Distance	Type de transport	Transport pris en charge à 100 % ?
1		 	<input type="checkbox"/> Transport aller <input type="checkbox"/> Transport aller-retour <input type="checkbox"/> Transport retour	Lieu de départ : ..... Lieu d’arrivée : ..... Distance moyenne en km : .....	<input type="checkbox"/> Ambulance <input type="checkbox"/> VSL <input type="checkbox"/> Taxi	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
2		 	<input type="checkbox"/> Transport aller <input type="checkbox"/> Transport aller-retour <input type="checkbox"/> Transport retour	Lieu de départ : ..... Lieu d’arrivée : ..... Distance moyenne en km : .....	<input type="checkbox"/> Ambulance <input type="checkbox"/> VSL <input type="checkbox"/> Taxi	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
3		 	<input type="checkbox"/> Transport aller <input type="checkbox"/> Transport aller-retour <input type="checkbox"/> Transport retour	Lieu de départ : ..... Lieu d’arrivée : .....	<input type="checkbox"/> Ambulance <input type="checkbox"/> VSL <input type="checkbox"/> Taxi	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

			Distance moyenne en km : .....	
--	--	--	-----------------------------------	--



### **3- Questionnaire de santé SF36**

#### **Comment répondre :**

Les questions qui suivent portent sur votre santé, telle que vous la ressentez. Ces informations nous permettront de mieux savoir comment vous vous sentez dans votre vie de tous les jours.

Veillez répondre à toutes les questions en entourant le chiffre correspondant à la réponse choisie, comme il est indiqué. Si vous ne savez pas très bien comment répondre, choisissez la réponse la plus proche de votre situation.

**(Référence:** Wade JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). Medical Care 1992;30:473–483)

#### **1. En général, diriez-vous que votre santé est :** *(entourez la réponse de votre choix)*

Excellente	1
Très bonne	2
Bonne	3
Satisfaisante	4
Mauvaise	5

#### **2. Par comparaison avec il y a un an, que diriez-vous sur votre santé aujourd'hui ?** *(entourez la réponse de votre choix)*

Bien meilleure qu'il y a un an	1
Un peu meilleur qu'il y a un an	2
À peu près comme il y a un an	3
Un peu moins bonne qu'il y a un an	4
Pire qu'il y a un an	5

**3. Voici une liste d'activités que vous pouvez avoir à faire dans votre vie de tous les jours. Pour chacune d'entre elles indiquez si vous êtes limité(e) en raison de votre état de santé actuel. (entourez la réponse de votre choix, une par ligne)**

	Oui Très limité(e)	Oui plutôt limité(e)	Pas limité(e) du tout
Activités intenses: courir, soulever des objets lourds, faire du sport	1	2	3
Activités modérés déplacer une table, passer l'aspirateur	1	2	3
Soulever et porter les achats d'alimentation	1	2	3
Monter plusieurs étages par l'escalier	1	2	3
Monter un seul étage par l'escalier	1	2	3
Se pencher en avant, se mettre à genoux, s'accroupir	1	2	3
Marcher plus d'1,5 km à pied	1	2	3
Marcher plus de 500 mètres	1	2	3
Marcher seulement 100 mètres	1	2	3
Prendre un bain, une douche ou s'habiller	1	2	3

**4. Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état de santé, avez-vous eu l'une des difficultés suivantes au travail ou lors des activités courantes (entourez la réponse de votre choix, une par ligne)**

	OUI	NON
Limiter le temps passé au travail, ou à d'autres activités ?	1	2
Faire moins de choses que vous ne l'espérez ?	1	2
Trouver des limites au type de travail ou d'activités possibles ?	1	2
Arriver à tout faire, mais au prix d'un effort	1	2

**5. Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état émotionnel (comme vous sentir triste, anxieux(se) ou déprimé(e)), avez-vous eu des difficultés suivantes au travail ou lors des activités courantes (entourez la réponse de votre choix, une par ligne)**

	OUI	NON

Limiter le temps passé au travail, ou à d'autres activités ?	1	2
Faire moins de choses que vous n'espérez ?	1	2
Ces activités n'ont pas été accomplies aussi soigneusement que d'habitude ?	1	2

**6. Au cours des 4 dernières semaines dans quelle mesure votre état de santé, physique ou émotionnel, vous a-t-il gêné(e) dans votre vie sociale et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances (entourez la réponse de votre choix)**

Pas du tout	1
Très peu	2
Assez fortement	3
Enormément	4

**7. Au cours des 4 dernières semaines, quelle a été l'intensité de vos douleurs (physiques) ? (entourez la réponse de votre choix)**

Pas du tout	1
Très peu	2
Assez fortement	3
Enormément	4

**8. Au cours des 4 dernières semaines, dans quelle mesure vos douleurs physiques vous ont-elles limité(e) dans votre travail ou vos activités domestiques? (entourez la réponse de votre choix)**

Pas du tout	1
Un peu	2
Modérément	3
Assez fortement	4
Enormément	5

**9.- Ces questions concernent ce qui s'est passé au cours de ces dernières 4 semaines. Pour chaque question, donnez la réponse qui se rapproche le plus de ce que vous avez ressenti. Comment vous sentiez-vous au cours de ces 4 semaines: (entourez la réponse de votre choix, une par ligne)**

	Tout le temps	Très souvent	Parfois	Peu souvent	Jamais
Vous sentiez-vous très enthousiaste ?	1	2	3	4	5
Etiez-vous très nerveux ?	1	2	3	4	5
Etiez-vous si triste que rien ne pouvait vous égayer ?	1	2	3	4	5
Vous sentiez-vous au calme, en paix	1	2	3	4	5
Aviez-vous beaucoup d'énergie ?	1	2	3	4	5
Etiez-vous triste et maussade ?	1	2	3	4	5
Aviez-vous l'impression d'être épuisé(e) ?	1	2	3	4	5
Etiez-vous quelqu'un d'heureux ?	1	2	3	4	5
Vous êtes-vous senti fatigué(e) ?	1	2	3	4	5

**10.- Au cours des 4 dernières semaines, votre état physique ou mental a-t-il gêné vos activités sociales comme des visites aux amis, à la famille, etc ? (entourez la réponse de votre choix)**

Tout le temps	1
Très souvent	2
Parfois	3
Peu souvent	4
Jamais	5

**11. Indiquez pour chacune des phrases suivantes dans quelle mesure elles sont vraies ou fausses dans votre cas: (entourez la réponse de votre choix, une par ligne)**

	Tout à fait vrai	Assez vrai	Ne sais pas	Plutôt faux	Faux
Je tombe malade plus facilement que les autres	1	2	3	4	5
Je me porte aussi bien que n'importe qui	1	2	3	4	5
Je m'attends à ce que ma santé se dégrade	1	2	3	4	5
Je suis en excellent santé	1	2	3	4	5



#### 4- Questionnaire EQ-5D

Veillez indiquer, pour chacune des rubriques suivantes, l'affirmation qui décrit le mieux votre état de santé aujourd'hui, en cochant la case appropriée.

##### **Mobilité**

- Je n'ai aucun problème pour me déplacer à pied
- J'ai des problèmes pour me déplacer à pied
- Je suis obligé(e) de rester alité(e)

##### **Autonomie de la personne**

- Je n'ai aucun problème pour prendre soin de moi
- J'ai des problèmes pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)
- Je suis incapable de me laver ou de m'habiller tout(e) seul(e)

##### **Activités courantes** (*exemples : travail, études, travaux domestiques, activités familiales ou loisirs*)

- Je n'ai aucun problème pour accomplir mes activités courantes
- J'ai des problèmes pour accomplir mes activités courantes
- Je suis incapable d'accomplir mes activités courantes

##### **Douleurs/gêne**

- Je n'ai ni douleurs ni gêne
- J'ai des douleurs ou une gêne modérée(s)
- J'ai des douleurs ou une gêne extrême(s)

##### **Anxiété/Dépression**

- Je ne suis ni anxieux(se) ni déprimé(e)
- Je suis modérément anxieux(se) ou déprimé(e)
- Je suis extrêmement anxieux(se) ou déprimé(e)

Pour vous aider à indiquer dans quelle mesure tel ou tel état de santé est bon ou mauvais, nous avons tracé une échelle graduée (comme celle d'un thermomètre) sur laquelle 100 correspond au meilleur état de santé que vous puissiez imaginer et 0 au pire état de santé que vous puissiez imaginer.

Nous aimerions que vous indiquiez sur cette échelle où vous situez votre état de santé aujourd'hui. Pour cela, veuillez tracer une ligne allant de l'encadré ci-dessous à l'endroit qui, sur l'échelle, correspond à votre état de santé aujourd'hui.

**Votre état de  
santé  
aujourd'hui**

*Meilleur  
état de santé*

*imaginable*

100

90

80

70

60

50

40

30

20

10

0

*Pire état de  
santé  
imaginable*

NOUS VOUS SOMMES TRES RECONNAISSANT  
D'AVOIR PARTICIPE A CETTE ENQUETE.

LE QUESTIONNAIRE QUE VOUS VENEZ DE  
REEMPLIR, DANS SA PARTIE AIDANT ET SA  
PARTIE PATIENT, DEVRA ETRE REMIS AU  
MEDECIN QUI VOUS A PRIS EN CHARGE LE  
JOUR DE VOTRE ADMISSION A L'HOPITAL EN  
VUE DE L'INTERVENTION.

## Annexe H – Transcodage du SF-36

<b>1. Activités Physiques: PF</b>	→	3. (3a) Activités intenses, 4. (3b) Activités modérés : déplacer une table 5. (3c) Soulever et porter: achats d'alimentation 6. (3d) Monter plusieurs étages 7. (3e) Monter un seul étage 8. (3f) Se pencher en avant, se mettre à genoux 9. (3g) Marcher plus d'1.5km 10 (3h) Marcher plus de 500m 11. (3i) Marcher seulement 100m 12. (3k) Prendre bain, douche, s'habiller
<b>2 Limitations dans les rôles sociaux dues à l'état physique: RP</b>	→	13. (4a) Limiter le temps passé au travail ou à d'autres activités 14. (4b) Faire moins de choses qu'espérées 15. (4c) Etre limité dans le type de travail ou d'activité possibles 16. (4d) Arriver à tout faire mais au prix d'un effort
<b>3. Douleurs physiques : BP</b>	→	21. (7) Intensité des douleurs physiques 22. (8) Limitations dans le travail ou les activités domestiques dues aux douleurs physiques
<b>4. Etat de Santé Général : GH</b>	→	(1). Etat général de santé (2). Par comparaison avec il y a un an 33 (11a). Tombe malade plus facilement que les autres 34. (11b). Se porter aussi bien que n'importe qui 35. (11c). S'attendre à une dégradation ; 36 (11d). Excellente santé

<b>5. Vitalité : VT</b>	→	23 (9a). Très enthousiaste 27 (9e). Beaucoup d'énergie 29 (9g). Impression d'être épuisé 31 (9i). Fatigué
<b>6. Vie et relation avec les Autres : SF</b>	→	20 (6). Gêné dans les relations avec les autres 32 (10). Gêné dans ses activités sociales
<b>7. Limitations dans les rôles sociaux dues à l'état émotionnels : RE</b>	→	17 (5a). Limitation du temps passé au travail ou dans d'autres activités 18 (5b). Faire moins choses qu' il n'était espéré 19 (5c). Limitations dans le type de travail effectué
<b>8. Etat émotionnel : MH</b>	→	23 (9b). Etre nerveux 24 (9c). Etre impossible à égayer 25 (9d). Se sentir calme 28 (9f). Etre maussade 30 (9h). Etre heureux

## Annexe I – Protocole

### 6.1 Ressources consommées

Seront incluses dans l'analyse les variables suivantes :

#### 6.1.1 Consommation médicales directement liées aux soins

- Hospitalisations

Les venues à l'hôpital dues la chirurgie carotidienne et à ses modalités de suivi expérimental, les séjours associés au traitement standard et les ré-admissions hospitalières dues aux complications liées à l'une ou l'autre de ces prises en charge feront l'objet d'un décompte systématique dans le cadre de la comparaison directe des événements morbides de chaque option thérapeutique. On fera la distinction entre hospitalisations conventionnelles, réanimation, soins intensifs et surveillance continue en s'appuyant sur le thésaurus des actes traceurs édité par la SFAR et la SRLF.

- Prescriptions médicamenteuses

Afin d'alléger le cahier d'observation, seules les prescriptions médicamenteuses liées à l'utilisation d'un des deux protocoles étudiés seront recueillies.

- Actes para cliniques

Ces consommations recouvrent :

- les différents actes radiologiques (radiographie, tomographie haute résolution),
- les différents actes d'exploration fonctionnelle. (échographie, ECG)

- Consultations et actes paramédicaux

Ces consommations recouvrent:

- les consultations et les visites à domicile considérées comme urgentes (jours fériés, visites de nuit...), du médecin traitant,
- les consultations chez les spécialistes de ville,
- les consultations hospitalières : consultations programmées et consultations aux urgences,
- les actes de kinésithérapie,
- les actes infirmiers
- les Actes paracliniques. Ces consommations recouvrent :
  - les différents actes biologiques,
  - les différents actes radiologiques,
  - les différents actes d'exploration fonctionnelle
- les transports sanitaires
- les aides à domicile
- prise en charge éventuelle dans un établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD)

Toutes ces consommations seront colligées dans un cahier patient, et récupérées au bout de 120 jours par l'investigateur, qui le complétera si besoin. Cette borne supérieure a été choisie à dire d'experts compte tenu du faible nombre de complications imputables à l'intervention susceptibles de survenir au-delà de cette date.

### 6.1.2 Consommation familiale directement associée aux aides informelles

- Transport non sanitaire entre le domicile et l'hôpital
- Temps consacré par la famille à la garde et à la surveillance de ses proches

Un **cahier** « **aidant** » sera programmé pour recueillir les temps consacrés par les aidants familiaux à la prise en charge de leur proche et au suivi de leur surconsommation médicale (questionnaire de RUD), ce cahier sera retourné au centre investigateur à J+ 120 et en cas de non réponse, fera l'objet d'une convocation.

## 6.2 VALORISATION DES CONSOMMATIONS MEDICALES

A l'hôpital, la valorisation des ressources consommées sera réalisée sur la base des données médico-économiques du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI). Chaque séjour hospitalier en court séjour sera classé via la CIM 10 dans un groupe homogène de séjour (GHS) selon les règles du PMSI T2A version v11 si celle ci est disponible, en prenant en compte le diagnostic principal, les diagnostics associés et reliés (co-morbidité), l'âge et les actes classants. Pour l'ambulatoire, les consultations médicales, les actes paramédicaux seront valorisés sur la base des cotations de la Nomenclature Générale des Actes Professionnels (NGAP) dite « résiduelle » pour les soins non repris dans la CCAM. Les actes biologiques seront valorisés sur la base de la cotation de la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale (NABM). Les actes de radiologie et d'exploration fonctionnelle seront valorisés sur la base de la dernière version de la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM) lorsqu'il s'agira d'actes techniques. Les actes des auxiliaires paramédicaux seront valorisés à partir de la valeur de la lettre clé affectée à leur profession pondérée par le coefficient correspondant à la technicité de l'acte réalisé. Les transports médicalisés seront valorisés sur la base des forfaits de prise en charge départementaux et des tarifs kilométriques spécifiques à chaque catégorie de transport mise en œuvre. La valeur du temps passé par les aidants familiaux au chevet de leurs proches sera estimée en fonction du salaire moyen de la catégorie professionnelle dont ils relèvent (31 410€ /an pour les cadres ; 23 548 € /an pour les professions intermédiaires ; 17729 € /an pour les employés ; Si la profession du chef de famille est inconnue on prendra le salaire moyen toutes catégories soit 25 304€ /an Source INSEE 2004) .

L'ensemble de ces coûts ne fera pas l'objet d'une actualisation, l'échelle temporelle de l'étude étant inférieure à un an.

### 6.3 Analyse des coûts

La méthode la plus classique pour comparer les coûts moyens entre 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, ce qui va à l'encontre de la nature de la distribution des coûts, le plus souvent dispersée vers la droite. L'hypothèse de normalité a donc toutes les chances de ne pas être respectée. Le test de Mann-Whitney pourrait éventuellement être utilisé puisqu'il ne fait aucune hypothèse sur la distribution des données. Toutefois, il ne compare pas les coûts moyens mais les coûts médians. De plus, les résultats sont sensibles à l'hétérogénéité des variances des deux groupes. Il serait enfin possible d'obtenir un autre estimateur de la moyenne en supposant que les données sont log-normales. Toutefois, la comparaison des coûts associés par cette méthode n'est justifiée que si la loi log-normale est proche de la vraie distribution des coûts. Une alternative à ces méthodes paramétriques et non-paramétriques de comparaison des coûts entre deux groupes de traitement est le **bootstrap non paramétrique** ; c'est celle qui sera mise en œuvre.

### 6.4 Utilité collective

Nous avons besoin d'une commune mesure pour comparer les effets des choix les plus en amont du système de santé ; ceux qui portent sur des techniques et des équipements utilisables par des populations. Le critère de jugement principal retenu par l'étude clinique ne permet pas de répondre à cet problème. L'estimation du coût par nouvelle lésion cérébrale évitée n'éclaire en rien le débat démocratique puisqu'il n'est rapportable à aucun étalon de mesure à l'aune duquel il pourrait juger. Pour disposer d'un critère au regard duquel l'impact du traitement ou les mérites respectifs de deux traitements alternatifs peuvent être comparés, **le résultat obtenu évalué au regard du bénéfice qu'en retire le malade dans sa vie de tous les jours**, ce qui est en réalité le critère ultime en fonction duquel il fait ses choix. C'est le principe des études de qualité de vie. On distingue, en ce domaine, deux types d'instruments : les échelles psychométriques et l'approche utilité-préférence. Nous proposons de les mettre en œuvre conjointement en intégrant à la fois le SF-36 et EQ-5D dans le protocole de l'étude.

- Le SF-36, enfin, utilise 36 questions pour explorer 8 dimensions : la mobilité et les performances physiques, les limitations dans les actes de la vie quotidienne, l'intégration sociale, les restrictions dans les occupations habituelles, dues soit à des problèmes physiques, soit à des problèmes psychologiques, la souffrance psychique, la vitalité et la santé perçue.
- L'EQ-5D (9<sup>E</sup> 10<sup>E</sup>) comporte 5 dimensions intégrant 3 niveaux de sévérité (pas de problème, problème modéré, incapacité). Les 5 dimensions sont les suivantes : Mobilité, Soins personnels, Activités usuelles regroupant le travail, les études, les travaux ménagers et les activités sociales, Douleur/Inconfort et Anxiété/Dépression. Les états de santé disponibles provenant de la combinaison des différents niveaux des différentes dimensions sont au nombre de 243 (3<sup>E</sup> 5<sup>E</sup>). Si on rajoute les états "Mort" et "Inconscient" qui ne font pas partie des combinaisons disponibles mais dont la description complète les états de santé indispensables pour décrire correctement l'état de santé d'une population, le nombre total d'états de santé décrits par le système EuroQol est de

245. Pour la facilité de dénomination les états de santé sont notés sous la forme d'un numéro à 5 chiffres : par exemple l'état 12223 est le suivant :

1. Je n'ai aucun problème pour me déplacer à pied
2. J'ai des problèmes pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)
2. J'ai des problèmes pour accomplir mes activités courantes
2. J'ai des douleurs ou une gêne modéré(s)
3. Je suis extrêmement anxieux (se), ou déprimé(e)

On demandera à chaque patient de: 1) situer son état de santé par rapport aux dimensions et niveaux d'atteinte de l'EuroQol en mettant une croix au niveau duquel le sujet situe son état actuel pour chaque dimension. 2) situer globalement son état de santé sur une Echelle Visuelle Analogique allant de 100 (l'état 11111 : aucun problème dans aucune des dimensions) à 0 (la mort). Cette étape permettra de définir le score global correspondant à l'état de santé du sujet.

→ La méthode que nous proposons permet d'exploiter les propriétés métriques de chacun des deux outils, l'approche utilité-préférence de l'EQ-5D offre un instrument de mesure cardinale utilisable pour calculer les ratios coûts-efficacité. Elle permet de disposer d'une **mesure exhaustive combinant en un score unique**, à la fois les symptômes de la maladie, ses diverses répercussions physiques, sensorielles, socio-émotionnelles, cognitives et les effets indésirables du traitement. Elle permet de calculer une **espérance de vie pondérée en fonction de la qualité de vie**, ce qui n'est pas le cas des profils qui se contentent d'étudier le retentissement multiforme de la maladie de façon intemporelle. **Le rapprochement des résultats et des coûts est possible, dans la mesure où ces deux paramètres ont une dimension cardinale faible.**

L'approche psychométrique du SF36 repose sur un outil ordinal décomposé qui permet d'explorer les diverses dimensions de la qualité de vie du malade.

## 6.5 Rapport coût utilité collective

Le recueil de données permettra de disposer de couples de données (efficacité, coût) pour chaque patient. À partir de ces observations, il est possible de construire un modèle entièrement stochastique permettant l'inférence sur le **rapport coût-utilité différentiel des deux modes de prise en charge « INVOS utilisé » ou « INVOS aveugle »**  $(Coût_1 - Coût_2) / (Utilité_1 - Utilité_2)$ . Les deux traitements seront représentés sur un graphique à 4 cadrans en portant pour chacun d'eux, en abscisse la quantité d'effet qu'il produit c'est à dire son efficacité et en ordonnée le montant des dépenses associées à sa mise en oeuvre. Les deux traitements sont mutuellement exclusifs : ils ne peuvent pas être administrés simultanément, il faut choisir. Le remplacement d'une des deux options par l'autre correspond, dans l'espace des choix, au passage d'un point à un autre, ce qui entraîne à la fois une différence dans les dépenses et une différence dans les effets.:

Les deux modes de prise en charge INVOS et suivi classique seront classés l'un par rapport à l'autre sur la base d'un critère d'efficience. On dira qu'un mode de prise en charge est fortement dominé par

un autre dès lors qu'il est moins efficace et plus cher, ou plus onéreux et d'une efficacité identique. Un mode de prise en charge sera dit efficace ou coût efficace (cost effective) dès lors qu'il n'existe aucune option alternative qui permette d'obtenir un résultat supérieur à un coût moindre. Après avoir isolé, parmi toutes les stratégies envisageables, l'ensemble des stratégies efficaces à l'aide des axiomes de dominance forte ou faible, la collectivité nationale sera amenée choisir parmi les stratégies efficaces celle qui lui paraît la meilleure.

L'incertitude qui entoure son estimation ponctuelle n'est toutefois pas mesurable avec les méthodes standards (intervalles de confiance). Il est en effet difficile d'appréhender la distribution d'un rapport. (4<sup>E</sup> 5<sup>E</sup> 6<sup>E</sup> 7<sup>E</sup> 8<sup>E</sup>) avec les méthodes classiques.

Un ré-échantillonnage non paramétrique permettra de contourner le problème, il suffira de tirer aléatoirement avec remise  $n$  individus de l'échantillon initial et de réitérer ce procédé  $B$  fois.. On calculera donc la moyenne des coûts et l'efficacité moyenne sur chacun des  $B$  échantillons ainsi obtenus. Puis on calculera par différence le ratio coût efficacité différentiel entre les deux échantillons bootstrapés L'opération sera répétée  $B$  fois pour obtenir une estimation de la distribution du RCED dans le plan ACE.

A partir de ces mêmes échantillons de bootstrap, une courbe d'acceptabilité du nouveau traitement (9<sup>E</sup>) sera construite. Cette courbe donnera, en fonction de la valeur de l'effort financier socialement acceptable par la collectivité ( $V_{EFS_A}$ ), la probabilité que le traitement soit efficace.

Cette probabilité sera égale à la proportion d'échantillons de bootstrap tels que le rapport calculé sur cet échantillon soit inférieur à la  $V_{EFS_A}$ . Pour éviter les problèmes de discontinuité qui peuvent survenir dans le calcul du ratio, **l'avantage collectif additionnel net en termes de santé publique sera mesuré pour estimer l'amélioration de l'état de santé associé à la mise en œuvre d'INVOS déduction faite des sacrifices sanitaires auxquels il faut consentir pour en assurer le financement.**

## 6.6 Data Management et statistiques

### 6.6.1 Recueil et traitement des données de l'étude

Un cahier d'observation électronique (CRF) sera créé par patient. Toutes les informations requises par le protocole doivent être fournies dans le CRF. Il doit comprendre les données nécessaires pour confirmer le respect du protocole et toutes les données nécessaires aux analyses statistiques, et déceler les écarts majeurs au protocole.

La/les personne(s) responsable(s) du remplissage des CRF (investigateur, ARC...) devra /devront être définie(s) et est/sont identifiée(s) dans le tableau de délégations des responsabilités de chaque centre (conservé dans le classeur investigateur).

#### 6.6.1.1 Intérêt du recueil Internet

La multiplicité des centres inclus dans cette étude nationale, leur dispersion géographique, et la complexité des informations à recueillir nécessite la mise en place d'un système informatique qui

peut seul permettre : la collecte décentralisée des informations au niveau de chaque centre investigateur, la vérification immédiate de la qualité et de la cohérence des données et leur regroupement dans une base nationale unique.

L'utilisation du Web dans le cadre de cette étude offre de nombreux avantages : interaction permanente entre les investigateurs et le centre chargé du traitement de l'information, optimisation de la circulation et du partage de l'information entre les différents intervenants, gain de temps et meilleure fiabilité des résultats. Les interfaces de saisie formatées facilitent le recueil d'informations par un accès rapide aux champs de saisie et permet un contrôle à chaque saisie par l'investigateur lui-même. Une identification et authentification de l'utilisateur sécurisent l'accès à ces données. Les nombreux déplacements dans les centres investigateurs et les multiples contrôles successifs qu'exigent les CRF papier sont ainsi évités.

#### 6.6.1.2 CRF informatique

##### → Confidentialité et sécurité

Pour garantir la confidentialité des données collectées, les dossiers-patient seront identifiés à l'aide d'un numéro unique appelé « identifiant patient » généré par le médecin investigateur qui seul connaîtra la correspondance entre cet identifiant et l'identité du patient. A chaque connexion, ce numéro unique par patient sera authentifié, le dossier-patient identifié et les informations le concernant saisies, réunies et chaînées. De la même façon, chaque investigateur aura un identifiant et un mot de passe. Ceci ne permettra un accès restreint à la base de données qu'aux utilisateurs référencés, avec des droits d'accès définis.

## → Structure et fonctionnement du cahier d'information

Après authentification de l'identifiant et du mot de passe du centre investigateur, une première interface permettra d'accéder en ligne :

- d'une part, au cahier établissement, correspondant aux caractéristiques structurelles de l'hôpital et des différents services impliqués dans la prise en charge de ces patients auxquels appartient le centre investigateur
- d'autre part, après authentification d'un identifiant patient de ce centre investigateur, au cahier patient correspondant.
- Si ces numéros ne sont pas reconnus dans la base de données, l'interface bloquera l'accès en redemandant ces informations.

Le cahier patient pourra être divisé en un certain nombre de formulaires, par grands types d'information :

- Validation des dates et critères d'inclusion et non-inclusion
- Caractéristiques socio-démographiques
- Caractéristiques de la maladie
- Description de la prise en charge médicale : nombre de consultations, nombre d'examens complémentaires et d'actes paramédicaux, résultats des principaux examens, traitements médicamenteux (produit, dose, durée), hospitalisations (spécialité du service, durée)

Afin de repérer immédiatement les éventuelles fautes de frappe ou les incohérences, et pouvoir exploiter toute information saisie, un contrôle permettra de vérifier lors de la validation de chaque interface les informations saisies dans chaque champ. Le cas échéant, la même page réapparaîtra avec les champs à corriger.

Un module « Bordereaux de queries » constitué d'une série de requêtes prédéfinies, permettant au médecin investigateur de détecter et corriger les données manquantes et incohérences entre variables du dossier, pourra être intégré à la fin du dossier-patient.

A chaque enregistrement correspond un établissement, un identifiant patient, une période considérée et les informations de consommations s'y rapportant. La structure de la base de données avec le type de tables utilisées, leurs variables (nombre, type..) et leurs relations seront donc à définir précisément pour colliger et exploiter ces informations.

### 6.6.1.3 Data Management

Les cahiers d'observation vont pouvoir être renseignés au fil des inclusions par les médecins hospitaliers et les techniciens d'études cliniques via cet intranet. Il sera également possible pour l'équipe de data-management de superviser le bon remplissage des informations. Les bordereaux de queries édités par dossier ou par centre pourront constituer une première source d'informations. Les données seront saisies par le TEC dans une base de données électronique accessible depuis le site internet <https://www.hugo-online.org> et développé par la Cellule de Promotion du CHU de Nantes avec le logiciel Capture System de la société Clinsight (version du pack Installé : 5.05.4102).

### 6.6.1.4 Codage des données

En signant ce protocole l'investigateur principal et l'ensemble des co-investigateurs s'engagent à maintenir confidentielles les identités des patients ou patientes qui ont participé à l'étude.

Les 2 premières lettres du nom, la première lettre du prénom et le mois et l'année de naissance seront les seules informations qui figureront sur le cahier d'observation (CRF) et qui permettra de rattacher a posteriori le CRF au patient. Le promoteur est également tenu de coder les données patients sur tous les documents qu'il pourrait avoir en sa possession (compte-rendus d'examen d'imagerie, de biologie, ...) qui seraient joints au CRF.

#### 6.6.1.5 *Traitement des données*

La collecte des données cliniques reposera sur la mise en place d'une base de données clinique et la création de masques de saisie à l'image du cahier d'observation en conformité avec le protocole et les réglementations actuellement en vigueur.

La structure de la base de données et des écrans de saisie sera approuvée par le promoteur de l'essai.

### 6.6.2 **Statistiques**

Les analyses statistiques des données médicales seront réalisées sous le logiciel SAS® par Jean-Benoit Hardouin et Christelle Volteau. L'analyse des données médico-économiques sera effectuée sous le logiciel SAS® par le Pr. Robert Launois.

#### 6.6.2.1 *Description des méthodes statistiques prévues, y compris du calendrier des analyses intermédiaires prévues*

Les analyses statistiques seront réalisées après l'inclusion et le suivi du dernier patient inclus (cf. section 9.2.2).

Description et comparabilité des deux groupes à l'inclusion : les variables mesurées à l'inclusion seront décrites, pour l'ensemble des patients et dans chaque groupe, par les effectifs et pourcentages de chaque modalité pour les variables qualitatives et par les minimum, maximum, moyennes, écarts-type et médianes pour les variables quantitatives. Des tests du Chi-2 et des tests de Student seront réalisés pour comparer les 2 groupes. Si des différences sont mises en évidence, des ajustements seront réalisés dans les analyses suivantes.

**Critère de jugement principal** : le nombre de nouvelles lésions cérébrales observées sera comparé entre les 2 groupes par un test de Student.

Dans un second temps, un modèle linéaire hiérarchique mixte sera réalisé pour ajuster l'analyse sur le type d'anesthésie (effet fixe) et prendre en compte l'effet centre (effet aléatoire) et au sein de chaque centre un effet anesthésiste (effet aléatoire).

L'effet du nombre de lésions cérébrales initiales sera évalué.

#### **Critères de jugement secondaires** :

##### ➤ **Analyses sur l'ensemble des patients :**

- La durée moyenne de séjour sera comparée entre les 2 groupes par un test de Student. Dans un second temps, un modèle linéaire hiérarchique mixte sera réalisé pour ajuster l'analyse sur le type d'anesthésie (effet fixe) et prendre en compte l'effet centre (effet aléatoire) et au sein de chaque centre un effet anesthésiste (effet aléatoire).
- Description et comparaison des complications neurologiques per et post- opératoires dans les 2 groupes par des tests du Chi-2 ou de Fisher
- Description et comparaison du nombre de complications neurologiques per et post-opératoire par une régression logistique ordinale (en considérant le nombre de complications comme une variable ordinale)
- Description des indications (ou des non indications) de shunt dans les 2 groupes
- Comparaison des valeurs de rSO<sup>2</sup> avant et pendant le clampage (calcul des différences par rapport à la valeur de base) entre les 2 groupes par des tests de Student (ou des tests de Wilcoxon si les données ne sont pas normales). Comparaison des aires sous la courbe de RSO<sup>2</sup> (globale et < 80 % de la référence) entre les 2 groupes par des tests de Student
- Comparaison des scores de qualité de vie (SF36 et EQ-5D) à J30 et J120 entre les 2 groupes par un test de Student (vérification préalable que les scores de la consultation d'anesthésie ne sont pas différents entre les groupes)

➤ **Analyses sur le sous groupe de 200 patients (ayant eu la batterie de tests neuropsychologiques et le dosage de la protéine S100β) :**

- Comparaisons des scores de la batterie des tests neurologiques entre les 2 groupes par des tests de Student (calcul des différences de scores entre les tests en pré-opératoire et les tests en post-opératoire)
- Création d'un score synthétique basé sur la première composante principale d'une Analyse en Composante Principale [34] issu des différents scores de tests neurologiques et comparaison entre les 2 groupes par un test de Student
- Comparaison des mesures de protéine S100β entre les 2 groupes par un test de Student. L'hypothèse à vérifier est que les mesures dans le groupe INVOS utilisé sont plus faibles que dans le groupe INVOS aveugle (c'est à dire que la souffrance cérébrale est moins importante)
- Comparaison des mesures de protéine S100β entre les 2 groupes par un test de Student entre les personnes ayant des troubles neurologiques et les autres. Le résultat attendu : moyenne plus faible chez les personnes n'ayant pas de troubles neurologiques

➤ **Analyses médico économique.**

- La méthode la plus classique pour comparer les coûts moyens entre 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, ce qui va à l'encontre de la nature de la distribution des coûts, le plus souvent dispersée vers la droite. L'hypothèse de normalité a donc toutes les chances de ne pas être respectée.
- Le test de Mann-Whitney pourrait éventuellement être utilisé puisqu'il ne fait aucune hypothèse sur la distribution des données. Toutefois, il ne compare pas les coûts moyens mais les coûts médians. De plus, les résultats sont sensibles à l'hétérogénéité des variances des deux groupes
- Il serait enfin possible d'obtenir un autre estimateur de la moyenne en supposant que les données sont log-normales. Toutefois, la comparaison des coûts associée par cette méthode n'est justifiée que si la loi log-normale est proche de la vraie distribution des coûts.
- Une alternative à ces méthodes paramétriques et non-paramétriques de comparaison des coûts entre deux groupes de traitement est le bootstrap non paramétrique ; c'est celle qui sera mise en œuvre.
- Pour obtenir les échantillons bootstrapés, on tirera aléatoirement avec remise  $n$  individus de l'échantillon initial et ce procédé sera répéter  $B$  fois. Chaque individu possèdera une même probabilité de tirage, égale à  $1/n$ , et un même individu pourra apparaître plusieurs fois dans un même échantillon bootstrapé. On calculera alors la moyenne de la caractéristique d'intérêt sur chacun des  $B$  échantillons ainsi obtenus  $(\bar{x}_1^*, \dots, \bar{x}_B^*)$ . L'estimation de la moyenne sur la population totale est alors donnée par la moyenne arithmétique des moyennes bootstrapées :

$$\bar{x}_{boot} = \frac{1}{B} \sum_{i=1}^B \bar{x}_i^*$$

## BIBLIOGRAPHIE ECONOMIQUE

<sup>1</sup>E / P. Dolan, C. Gudex, P. Kind, A. Williams. Valuing health states : A comparison of methods. Journal of Health Economics, 15 : 209-231, 1996.

<sup>2</sup>E / J. Chevalier, G de Pouvourville : Valuing EQ-5D Using Time Trade off in France ISPOR PARIS 2009

3<sup>E</sup> / P. Dolan, C. Gudex, P. Kind, A. Williams. The time trade-Off method : results from a general population study. Health Economics, 5 : 141-154, 1996.

4<sup>E</sup> / Briggs AH, O'Brien BJ. The death of cost-minimisation analysis ? Health Econ 2001;10:179-184

5<sup>E</sup> / Glick HA, Briggs AH, Polsky D. Quantifying stochastic uncertainty and presenting results of cost-effectiveness analyses. Expert Rev. Pharmacoeconomics Outcomes Res. 1(1), 2001.

6<sup>E</sup> / O'Hagan A, Stevens JW, Montmartin J. Inference for the Cost-Effectiveness Acceptability Curve and Cost-Effectiveness Ratio. Pharmacoeconomics 2000 Apr. 17(4) 339-349.

7<sup>E</sup> / Briggs AH. A bayesian approach to stochastic cost-effectiveness analysis. Health Economics 8(3), 257-261 (1999)

8<sup>E</sup> / Heitjan DF, Moskowitz AJ, Whang W. Bayesian estimation of cost-effectiveness ratios from clinical trials. Health Economics 8, 191-201 (1999)

9<sup>E</sup> / M Löthgren, N Zethraeus. Definition, Interpretation and calculation of cost-effectiveness acceptability curves. Health Economics 9, 623-630 (2000).