



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2017

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Analyse des études médico-économiques évaluant les stratégies
thérapeutiques dans la récurrence d'infection à *Clostridium Difficile* en vue de la
réalisation d'un modèle de Markov

Présentée et soutenue publiquement le 20 octobre 2017 à 14 heures
au Pôle Formation
Par Thomas Schmidt

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Alain Duhamel

Assesseurs :

Madame le Professeur Karine Faure

Monsieur le Docteur Matthieu Calafiore

Directeur de Thèse :

Monsieur Benoit Dervaux

AVERTISSEMENT

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

TMF : Transplantation de Microbiote Fécal

ICD : infection à *Clostridium Difficile*

PIB : Produit Intérieur Brut

PO : Per OS

IV : Intra-Veineux

ACE : Analyse Coût-Efficacité

PCR : Réaction en chaîne par polymérase

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

HAS : Haute Autorité de Santé

Table des matières

	Résumé	6
1	Introduction.....	8
	1.1 Description de la bactérie et du microbiote	8
	1.2 Epidémiologie	9
	1.3 Santé publique	10
	1.4 Terrain	11
	1.5 Physiopathologie	11
	1.6 Clinique	12
	1.7 Biologie	14
	1.8 Imagerie	15
	1.9 Complications	15
	1.10 Rechutes	15
	1.11 Traitement	15
	1.11.1 Traitement du premier épisode	15
	1.11.2 Traitement des récurrences	17
	1.12 Objectif de l'étude	25
2	Matériel & Méthodes	26
	2.1 Revue systématique de la littérature des études médico-économiques évaluant les traitements des récurrences d'infection à Clostridium Difficile	26
	2.1.1 Types d'étude médico-économique	28
	2.1.2 Les types de modèle utilisés dans les études médico-économiques (38)	29
	2.1.3 La mesure des résultats de santé et des coûts	32
	2.1.4 La prise en compte de l'incertitude et les analyses de sensibilité	34
	2.2 Construction d'un modèle de Markov adapté au contexte français	35
3	Résultats	36

3.1	Revue systématique de la littérature des études médico-économiques évaluant les traitements des récurrences d'infection à Clostridium Difficile	36
3.1.1	Population étudiée	37
3.1.2	Stratégies thérapeutiques	38
3.1.3	Contexte et caractéristiques des études	41
3.1.4	Modèles choisis	42
3.1.5	Paramètres choisis	44
3.1.6	Résultats	51
3.1.7	Analyses de sensibilité	52
3.1.8	Financement et conflits d'intérêt	54
3.2	Construction d'un modèle de Markov adapté au contexte français	57
3.2.1	Paramètres du modèle de Markov	59
3.2.2	Sorties du modèle	63
4	Discussion	66
	Bibliographie.....	71
	Annexes.....	76

Résumé

Contexte

Les infections à *Clostridium Difficile* sont un problème de santé publique ayant des impacts importants sur les dépenses de santé. Le coût annuel des récurrences est d'environ 20,4 millions d'euros en France. L'objectif de cette étude était d'évaluer la possibilité de réaliser un modèle de Markov à partir des données de Baro *et al.* dans l'analyse cout-efficacité des traitements des récurrences d'infection à *Clostridium Difficile*.

Méthodes

La revue de la littérature sur PubMed a été réalisée le 15 juin 2017 sur les études médico-économiques comparant les traitements d'une récurrence d'infection à *Clostridium Difficile*. Les articles ont été analysés selon la méthode *CHEERS* (*Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards*). Un modèle de Markov a été réalisé à partir des données de l'étude Baro *et al.*

Résultats

Parmi les 57 articles identifiés, trois modèles de Markov et cinq arbres de décision ont été sélectionnés et analysés. La transplantation de microbiote fécal avait le meilleur rapport différentiel coût-résultat dans les deux modèles de Markov où elle était comparée. Un modèle de Markov simulant une cohorte de 1000 patients a été réalisé à partir des données d'efficacité, de coûts et d'utilité de l'étude Baro avec une durée de cycle de 10 jours et un horizon de temps de 3 ans. Le modèle de Markov confirmait le caractère dominant de la greffe fécale par enema par rapport aux autres stratégies dans le traitement de la seconde récurrence d'infection à *Clostridium Difficile*.

Conclusion

Les évaluations médico-économiques publiées sur le traitement de la récurrence d'infection à Clostridium Difficile étaient de bonne qualité, malgré leur nombre restreint. L'hétérogénéité des références pour l'efficacité, les coûts et les utilités au sein des évaluations médico-économiques limite la puissance des résultats. La limite principale du modèle de Markov intégrant plusieurs récurrences d'infection à Clostridium Difficile est que la probabilité de récurrence reste stable dans le modèle de Markov au cours du temps alors que l'histoire clinique de la maladie prouve que le risque de récurrence augmente au fur et à mesure des récurrences. En conclusion, la transplantation de microbiote fécale est la stratégie avec le meilleur rapport coût-efficacité dans les modèles de Markov. Cependant il apparaît qu'un modèle de micro-simulation ou à événements discrets serait plus adapté pour la modélisation des récurrences d'infection à Clostridium Difficile et de leur traitement.

1 Introduction

1.1 Description de la bactérie et du microbiote

L'infection à *Clostridium Difficile* représente une complication importante des séjours hospitaliers et des traitements par antibiotiques. Le plus souvent nosocomiale, elle représente un poids financier significatif pour les systèmes de santé à cause de ses fréquentes récurrences et des multiples hospitalisations qui en découlent. Les patients atteints d'un premier épisode d'infection à *Clostridium Difficile* (ICD) ont 10 à 20% de chances d'être infecté une seconde fois par *Clostridium Difficile*. Après la première récurrence, le risque de récurrence augmente jusqu'à 40% à 65% (1).

Le *Clostridium Difficile* est un bacille gram positif, anaérobie strict et sporulé. Certaines souches sont sécrétrices de toxines et d'autres ne le sont pas. Ce sont les toxines A et B sécrétées qui sont pathogènes et potentiellement responsables des infections à *Clostridium Difficile*. *Clostridium Difficile* peut être présent dans le tube digestif de l'homme adulte en bonne santé chez qui la fréquence du portage est estimée entre 0 et 15% selon les populations étudiées(2). Les porteurs asymptomatiques peuvent participer à la dissémination de *Clostridium Difficile* et infecter des patients qui pourront devenir symptomatiques. Seules les souches de *Clostridium Difficile* sécrétant les toxines A (entérotoxine) et B (cytotoxine) sont pathogènes et peuvent conduire à la manifestation de symptômes cliniques liés à l'infection à *Clostridium Difficile*.

Le microbiote intestinal humain est un ensemble de 10^{14} micro-organismes(3) dont la composition reste encore incomplètement définie (seuls environ 30 % des micro-organismes qui la composent sont caractérisés). Il est composé à 99% de bactéries anaérobies strictes (appelées également microbiote « dominant ») réparties en trois

familles : les *Firmicutes* (à laquelle appartiennent les *Clostridium Difficile*), les *Bacteroidetes* et les *Actinobacteria*. Les bactéries anaérobies facultatives forment le microbiote « sous-dominant ». Le microbiote de passage est constitué de bactéries lactiques et de levures.

L'étude de Qin 2010(4) a permis d'identifier entre 1000 et 1500 espèces bactériennes différentes au sein du microbiote intestinal. Dans certaines situations pathologiques, le microbiote est déséquilibré et présente une composition modifiée avec une perte de diversité.

La composition et la diversité du microbiote intestinal sont influencées par plusieurs facteurs parmi lesquels l'alimentation, notamment au moment de l'allaitement, la prise d'antibiotiques, l'âge et la géographie. Il est communément décrit que le microbiote atteint son stade de maturité à l'âge de 2 ans et demi.

Le déséquilibre, également appelé dysbiose du microbiote intestinal, apparaît par conséquent comme un facteur de prédisposition à certaines maladies.

1.2 Epidémiologie

L'infection à *Clostridium Difficile* représente un enjeu de santé publique majeur. Son incidence est en nette progression ces dernières années notamment en Amérique du Nord où elle a été multipliée par huit en dix ans au Québec(5) et par deux aux Etats-Unis entre 1996 et 2003 avec une nette accélération depuis 2000(6). Son incidence est de 2,2/ 10 000 patients-jours. En milieu hospitalier (France), on recense 24 530 cas d'infection à *Clostridium Difficile* par an, 3 409 cas sévères par an, 974 décès imputés à l'infection à *Clostridium Difficile* par an(7).

Depuis 2003, les Etats-Unis et le Canada ont constaté une augmentation de l'incidence des infections à *Clostridium Difficile*, liée à l'émergence et à la dissémination rapide sous forme épidémique d'un clone particulièrement virulent de *Clostridium Difficile*, dénommé 027 en référence à son profil par PCR-ribotypage ; cette souche 027, également diffusée en 2005 en Europe, est à l'origine d'épidémies dans plusieurs pays. Elle a été isolée dans quelques établissements de santé français depuis 2005 et a été à l'origine d'une situation épidémique dans la région Nord-Pas de Calais en 2006-2007. Sa dissémination a multiplié la mortalité par trois entre 1990 et 2003 et a augmenté le risque le nombre d'infections à *Clostridium Difficile* compliquées (8).

1.3 Santé publique

Le *Clostridium Difficile* est responsable de 10% des diarrhées associées aux antibiotiques et en est donc la première cause. Il est également retrouvé comme agent pathogène dans 95% des colites pseudo-membraneuses. Bien que la majorité des infections à *Clostridium Difficile* soit d'origine nosocomiale (par ex. PCR ribotype 027), certaines sont communautaires (par ex. PCR ribotype 078/126). Les modes de transmission identifiés à l'heure actuelle seraient l'environnement, les animaux(9) et la nourriture(10).

Le poids économique des infections à *Clostridium Difficile* pour la société est important et a été estimé à 3,2 Milliards de dollars américains par an (1). Le poids en Europe est estimé à 3 Milliards d'euros par an en Europe et pourrait doubler au cours des 4 prochaines décennies (11).

Environ 10 % des récurrences d'infection à *Clostridium Difficile* nécessitent une nouvelle hospitalisation en court séjour. Une étude française récente a estimé le coût annuel

des infections à *Clostridium Difficile* en France à 163,1 M€ parmi lesquels le surcoût annuel des récives représente de 20,4 M€ soit 12,5 % (12).

1.4 Terrain

Les principaux facteurs de risque d'infection à *Clostridium Difficile* sont un âge supérieur à 65 ans et l'administration d'antibiotiques qui déséquilibrent la flore intestinale, permettant ainsi aux souches de *Clostridium Difficile* de s'implanter et de se multiplier, une baisse des défenses immunitaires ainsi qu'une hospitalisation.

Les facteurs de risque de récives sont un âge supérieur à 75 ans, des comorbidités importantes (immunodépression, cirrhose, défaillance chronique d'organe), poursuite d'une antibiothérapie responsable d'infection à *Clostridium Difficile* et un antécédent d'infection à *Clostridium Difficile*.

1.5 Physiopathologie

La première infection à *Clostridium Difficile* est favorisée par une dysbiose qui est un déséquilibre du microbiote. La prise de certains médicaments (chimiothérapie, Inhibiteurs de la Pompe à Protons, laxatifs), de certains antibiotiques et un âge supérieur à 65 ans conduisent à une modification de la diversité bactérienne et le rapport entre certaines espèces de bactéries au sein du microbiote intestinal. Dans une moindre mesure, l'hospitalisation (de longue durée et/ou en service de réanimation), les gestes endoscopiques (coloscopie ou pose de sonde nasogastrique) et la chirurgie digestive sont des situations à risque de transmission de *Clostridium Difficile*.

Lorsque la diversité du microbiote est altérée, le *Clostridium Difficile*, présent à l'état commensal dans la flore bactérienne digestive, se développe et sécrète des toxines A

et B. La toxine A est une entérotoxine qui provoque l'altération de l'épithélium intestinal. La toxine B est une cytotoxine s'attaquant directement aux cellules épithéliales. L'effet combiné des 2 toxines provoque une diarrhée.

La récurrence des infections à *Clostridium Difficile* résulte à la fois d'un microbiote dégradé et déficient mais également d'une immunité humorale (intermédiée par les anticorps) défectueuse (13).

Les récurrences peuvent être liées soit à la persistance sous forme de spores de la souche initiale (rechutes) soit à l'acquisition d'une nouvelle souche de *Clostridium difficile* (réinfection). Les patients atteints de récurrences ont une dysbiose intestinale caractérisées par une perte d'une diversité microbienne, avec notamment un déséquilibre dans le rapport des bactéries appartenant aux phyla *Firmicutes* et *Bacteroidetes* (14).

1.6 Clinique

La contamination par *Clostridium Difficile* a lieu par voie oro-fécale et sa transmission de personne à personne s'effectue directement par manuportage ou à partir de l'environnement contaminé.

Sur le plan clinique, il existe plusieurs présentations en fonction de la gravité. Le diagnostic repose sur des données cliniques et microbiologiques :

- Diarrhée, au moins 3 selles par jour pendant 48 heures et mise en évidence d'une souche toxigène de *Clostridium Difficile* dans les selles ou ;
- Iléus ou mégacôlon toxique et mise en évidence d'une souche toxigène de *Clostridium Difficile* dans les selles ou ;
- Colite pseudo-membraneuse endoscopique.

On retrouve le plus fréquemment une diarrhée profuse (> 7 selles par jour) marquée par un début brutal associée à une hyperthermie dans 75% des cas et à des douleurs abdominales dans 70% des cas. Afin d'homogénéiser les prises en charge, la Société Européenne de Gastro-Entérologie a classé l'infection à *Clostridium Difficile* non sévère, sévère, compliquée et récurrente.

L'infection à *Clostridium Difficile* non sévère est caractérisée par une diarrhée associée à tous les symptômes à l'exception de ceux présents pour l'infection sévère ou compliquée.

L'infection sévère est caractérisée par une diarrhée associée plusieurs critères :

- Terrain : âge > 65 ans, comorbidités importantes ;
- Clinique : hyperthermie supérieure à 38,5°C, frissons, douleurs abdominales importantes, ascite, sepsis sévère ;
- Biologique : hypoalbuminémie inférieure à 30 g/L et une hyperleucocytose supérieure ou égale à 15 000/mm³, augmentation de la créatinine supérieure à 1,5 fois la base.

Une infection à *Clostridium Difficile* compliquée est définie par la présence d'un des critères suivants : une admission en réanimation, une hypotension artérielle nécessitant des amines vasopressives, un choc septique, une confusion, une hyperleucocytose supérieure ou égale à 50 000/mm³, des lactates supérieurs à 5 mmol/L, ou une absence d'amélioration après 5 jours de traitement médicamenteux.

Selon les recommandations européennes(15), l'infection à *Clostridium Difficile* était considérée comme récurrente si l'infection apparaissait dans les 8 semaines après le

début du précédent épisode. Elle peut être liée à une réinfection ou à une rechute. La Société Américaine de Gastroentérologie(16) parle de récurrence quand l'épisode survient 8 semaines après la fin du traitement du premier épisode. On considère le taux de rechute entre 25 et 30% après un premier épisode. Après un premier épisode de récurrence, le risque de récurrence est de 60% (17).

Les critères de guérison de l'infection à *Clostridium Difficile* sont cliniques avec une amélioration du transit à J5 et une normalisation complète plus tardive. Il n'est pas recommandé d'effectuer des examens paracliniques pour confirmer la guérison.

1.7 Biologie

Le bilan habituel retrouve une hyperleucocytose dans 40% des cas ainsi qu'une déshydratation et une hypo albuminémie. D'après les recommandations, la recherche de *Clostridium Difficile* est réalisée pour toute diarrhée nosocomiale ou toute diarrhée fébrile post-antibiotiques s'accompagnant de fièvre ou ne cédant pas dans les 24 heures suivant l'arrêt de l'antibiotique.

La coproculture, réalisée seulement en présence de diarrhées, est l'examen de référence et retrouve la présence de leucocytes fécaux dans 50% des cas. La PCR est considérée comme le « *gold standard* ». Le diagnostic d'infection à *Clostridium Difficile* peut également être fait par la recherche des toxines (GDH) dans les selles ou sur l'isolement d'une souche toxigène de *Clostridium difficile*.

Le diagnostic de certitude du clone épidémique 027 repose sur l'identification de son profil par PCR-ribotypage qui est effectué par le laboratoire.

1.8 Imagerie

Aucune imagerie n'est nécessaire pour établir le diagnostic d'infection à *Clostridium Difficile*. La coloscopie n'est pas recommandée pour établir le diagnostic d'infection à *Clostridium Difficile*. Dans les cas de colites pseudo-membraneuses, elle permet de mettre en évidence des pseudomembranes au niveau du colon et du rectum ainsi que des plaques jaunes friables de taille inférieure à deux centimètres.

1.9 Complications

Les complications les plus graves sont les suivantes : mégacôlon toxique, perforation digestive, choc septique, colectomie et le décès. Elle nécessite une prise en charge thérapeutique adaptée avec une antibiothérapie (*voir ci-dessous*) ainsi qu'un traitement symptomatique en réanimation ou en chirurgie. Une méta-analyse regroupant quinze études (18) a estimé le risque de complications d'infection à *Clostridium Difficile* (incluant le décès) entre 7% et 48% avec une médiane à 18%.

1.10 Rechutes

Les pourcentages de rechute diffèrent selon les études et le schéma thérapeutique adopté lors du premier épisode mais on estime la récurrence après le premier épisode d'infection à *Clostridium Difficile* entre 8% et 34% (19). Ce risque de récurrence augmente à 77% après la première récurrence (20). Il est à noter que 48,4% des rechutes sont des réinfections (21).

1.11 Traitement

1.11.1 Traitement du premier épisode

Pour les diarrhées bénignes non fébriles bien tolérées, relatives à une antibiothérapie et en dehors d'une épidémie, une abstention thérapeutique est préconisée ainsi que

l'arrêt de l'antibiothérapie en cours. Dans 25% des cas de diarrhées simples à *Clostridium Difficile*, les patients guérissent après simple retrait de l'antibiotique en cause. Cependant les patients doivent être suivis de manière étroite et l'absence d'amélioration clinique à 48 heures justifie l'introduction d'un traitement par Métronidazole (20).

Dès la suspicion d'une infection à *Clostridium Difficile*, il faut mettre en place les mesures d'hygiène adaptées, arrêter les antibiotiques en cours et les ralentisseurs du transit. Il est également nécessaire de réévaluer l'indication d'éventuels Inhibiteurs de la Pompe à Protons (IPP).

Aux mesures générales, un traitement par antibiotiques du premier épisode d'infection à *Clostridium Difficile* non sévère, est recommandé par la Société de Pathologies Infectieuses de Langue Française (SPLIF) basé sur les recommandations de l'*European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID) :

- Métronidazole 500 mg/8h Per Os (PO) pendant 10 jours ou ;
- Vancomycine 125mg/6h PO pendant 10 jours.

L'amélioration clinique des symptômes doit être évaluée à 3 jours.

En cas d'échec à 5-7 jours du traitement par Métronidazole, une antibiothérapie par Vancomycine, 125 mg 4 fois par jour PO pendant 10 jours est recommandée.

Une antibiothérapie par Vancomycine 125mg/ 6h PO pendant 10 jours en première intention ou Fidaxomicine 200mg/ 12h PO pendant 10 jours est recommandée pour les infections à *Clostridium Difficile* d'emblée classée comme sévère.

Le profil de sensibilité de *Clostridium Difficile* aux antibiotiques est relativement bien connu. Le *Clostridium Difficile* est habituellement sensible à l'amoxicilline, la pipéracilline, l'imipénème et possède une résistance naturelle aux céphalosporines, céfamycines, quinolones. Des résistances acquises ont été décrites pour les fluoroquinolones, érythromycine, cyclines, chloramphénicol, rifampicine.

Un traitement chirurgical doit être discuté pour tous les patients ayant une infection à *Clostridium Difficile* compliquée.

1.11.2 Traitement des récurrences

L'ESCMID et la SPLIF recommande (niveau de preuve B-I) pour le traitement d'une première récurrence d'infection à *Clostridium Difficile* de forme non sévère en première intention une antibiothérapie par Vancomycine 125mg/ 6h PO pendant 10 jours en première intention ou par Fidaxomicine 200mg/ 12h PO pendant 10 jours.

1.11.2.1 TMF

1.11.2.1.1 Histoire

Les premières notions de transplantation de flore du tractus digestif remonteraient au XVIIème siècle où Fabricius Acquapendente aurait remarqué que les animaux ayant des problèmes de rumination étaient guéris après avoir ingéré la nourriture déjà ruminée d'autres animaux. Depuis ce moment, cette technique également appelée transfaunation est fréquemment utilisée par les vétérinaires. Le premier cas publié chez l'homme date de 1958 où 4 patients avaient été traités par enema pour une colite pseudomembraneuse (22). Les patients atteints de colites pseudomembraneuses réfractaires à tous les traitements de l'époque et dont le taux de mortalité était de 75% ont tous été guéris.

1.11.2.1.2 Principes

La transplantation de microbiote fécal (TMF) consiste à prélever un échantillon de selles d'un donneur sain, apparenté ou non au patient, et à l'administrer dans le tractus gastro-intestinal du patient receveur, atteint d'une récurrence d'infection à *Clostridium Difficile*. Un interrogatoire médical approfondi ainsi que des tests majoritairement viraux et bactériens sur l'échantillon de selles sont nécessaires pour autoriser le don de selles (voir annexes). L'interrogatoire et les examens paracliniques recommandés par l'ESCMID sont décrits ci-dessous. Actuellement, il existe quatre modes d'administration des selles qui sont :

- La coloscopie ;
- Le lavement ou « enema » ;
- La sonde nasogastrique ;
- L'infusion duodénale

Lorsque le donneur a été identifié et sélectionné par le clinicien, il pourra donner ses selles pendant une période de vingt et un jours suivant la consultation avec le médecin prescripteur. Dans le cas d'une administration immédiate, les selles sont diluées dans du sérum physiologique stérile, homogénéisées, filtrées puis conditionnées de façon à pouvoir être administrées dans un délai inférieur à 6h après l'émission. Dans le cas d'une administration retardée, la dilution est réalisée dans une solution de conservation contenant du glycérol qui permet une conservation par congélation à -80°C. Une étude récente (23) en double-aveugle, contrôlée, randomisée n'a pas montré de différences significatives entre l'administration de selles fraîches ou congelées. La préparation peut ainsi être conservée jusqu'à 6 mois à -80°C sans altération du microbiote ni modification de son efficacité thérapeutique.

Une des hypothèses afin de comprendre le mécanisme physiopathologique de la transplantation de microbiote fécal serait la restauration de la dysbiose intestinale notamment avec une augmentation des bactéries appartenant aux phyla *Firmicutes* et *Bacteroidetes* et une diminution des *Proteobacteria*, *Enterobacteriaceae* et *Streptococaceae* (14) (24).

1.11.2.1.3 Réglementaire

Sur le plan réglementaire et en l'absence d'Autorisation de Mise sur le Marché, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé (ANSM) recommande dans son rapport daté de 2014 que la transplantation de microbiote fécal soit faite dans le cadre législatif et réglementaire applicable aux préparations magistrales et hospitalières (article L. 5121-1 du Code Santé Publique), ou médicaments expérimentaux destinés à un essai clinique (article L. 5121-1-1 du même code) (25).

Le microbiote fécal est donc considéré par l'ANSM comme un médicament et sa préparation doit être réalisée sous la responsabilité de la pharmacie à usage intérieur (PUI) d'un établissement de santé. Actuellement la transplantation de microbiote fécal est réalisée dans 29 centres référents à travers la France (Liste des centres de référence dans les annexes). En 2014 a été créé le Groupe Français de Transplantation Fécale qui regroupe des gastro-entérologues, microbiologistes, infectiologues et pharmaciens et dont le but est d'harmoniser les pratiques de la transplantation de microbiote fécal.

1.11.2.1.4 Etudes cliniques

Bien que peu développée et connue, la transplantation de microbiote fécal est de loin le traitement le plus efficace des infections à *Clostridium Difficile* récurrentes. Une

étude randomisée, contrôlée sur 41 patients a démontré un taux de guérison de 81% dans le bras transplantation de microbiote fécal contre 31% dans le bras Vancomycine. Les patients adultes étaient atteints d'une première récurrence d'infection à *Clostridium Difficile*. Les patients instables hémodynamiquement, hospitalisé en réanimation ou immunodéprimés ont été exclus (26). Les contre-indications absolues pour les receveurs sont les suivantes : perforation colique, immunosuppression sévère, mégacôlon toxique. Les critères d'exclusion pour les donneurs sont présentés en annexes.

1.11.2.1.5 Indications & Procédure

A ce jour, il est recommandé par le Groupe Français de Transplantation Fécale (GFTF) de proposer la transplantation de microbiote fécal aux patients atteints d'une seconde récurrence d'infection à *Clostridium Difficile* et ayant bénéficié d'au moins une cure bien menée par Vancomycine ou Fidaxomicine. Le schéma thérapeutique, présenté dans la Figure 1, est composé d'une cure de Vancomycine, d'une fenêtre thérapeutique, d'un lavement au polyéthylène glycol (PEG) puis de la transplantation de microbiote fécal.

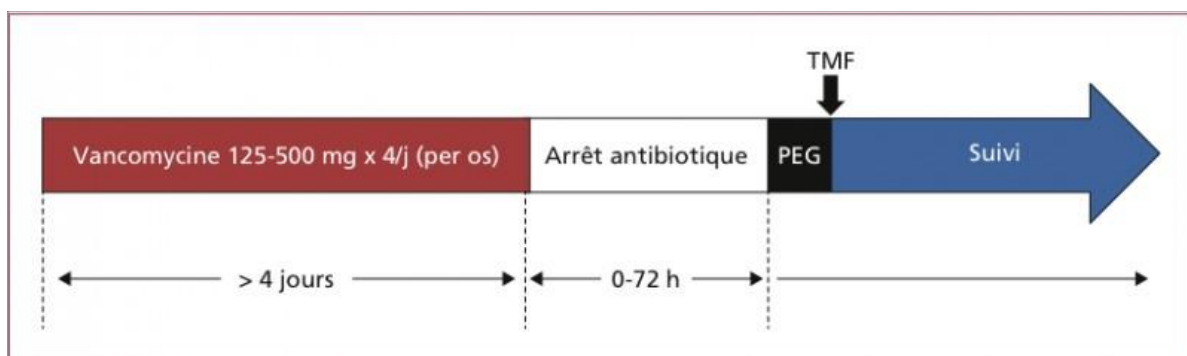


Figure 1. Transplantation de microbiote fécal : séquence thérapeutique reproduit de Transplantation de microbiote fécal dans les infections à Clostridium Difficile récidivantes : recommandations pour la pratique clinique courante. Sokol et Al. 2015

A ce jour, les effets indésirables observés à court terme chez les patients immunocompétents suite à une transplantation de microbiote fécal restent mineurs touchant essentiellement la sphère digestive. Les effets indésirables liés à la transplantation sont la diarrhée, des crampes abdominales et des éructations disparaissant dans les 3 heures chez tous les patients(26). Aucun cas de septicémie ou d'autre infection n'a été rapporté. Cependant, il faut rajouter, à ces effets directement imputables à la transplantation, ceux liés au mode d'administration lorsque celle-ci se fait par sonde nasogastrique ou par coloscopie. En revanche il n'y a pas de données publiées sur les données à moyen et long terme.

La transplantation fécale, par ses conditions d'exécution, a plusieurs contre-indications psychiatriques et neurologiques afin d'éviter des complications liées au geste : la démence et les pathologies psychiatriques ne permettant pas de rester en décubitus latéral pendant 4 heures ou avec une sonde nasogastrique pendant plusieurs heures.

Les principaux freins actuels à la généralisation de la transplantation de microbiote fécal sont la maîtrise de technique, la logistique ainsi que les démarches administratives. L'absence de régulation au niveau européen est également avancée comme étant l'une des causes du nombre limité de transplantation de microbiote fécal. On peut ajouter l'absence de Tarification à l'Activité (T2A) comme frein d'ordre financier à la diffusion cette pratique en France.

1.11.2.1.6 Recommandations

Dans les dernières recommandations publiées en 2013 par le *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) « *Updated guidance on the management and treatment of Clostridium Difficile infections* »(27), la transplantation de microbiote fécal

n'est considérée qu'au moment de la seconde récurrence d'infection à *Clostridium Difficile* non contrôlée. Il est alors conseillé de discuter avec le microbiologiste les options suivantes :

- Fidaxomicine : 200mg x 2/ jour pendant 10 à 14 jours
- Vancomycine : en schéma dégressif, régime 125mg x 4/ jour puis décroissance progressive (4 à 6 semaines)
- Immunoglobulines par voie intraveineuse
- Transplantation de Microbiote Fécal

La Société de Pathologies Infectieuses de Langue Française a recommandé de suivre les recommandations publiées par l'*European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* en Mars 2014 qui recommandait "fortement", grade A-I (meilleur niveau de preuve scientifique, forte recommandation). La publication en janvier 2017 de la Conférence de consensus européenne de transplantation de microbiote fécal (15) regroupant un panel européen d'experts a également fortement recommandé le recours à la transplantation de microbiote fécal dans les infections à *Clostridium Difficile* récurrentes avec une qualité de preuves élevée (20).

L'*American College of Gastro-Enterology* (ACG) recommande dans son guide de bonnes pratiques publié en 2013 dans l'*American Journal of GastroEnterology* de traiter la première récurrence d'infection à *Clostridium Difficile* avec le même antibiotique que le premier épisode d'infection à *Clostridium Difficile*. La seconde récurrence d'infection à *Clostridium Difficile* doit être traitée avec un régime dégressif de Vancomycine. La transplantation de microbiote fécal doit être envisagée en cas de

troisième récurrence d'infection à *Clostridium Difficile* après un régime dégressif de Vancomycine (16).

La *Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA)* et la *Infectious Diseases Society of America (IDSA)* mentionne dans ses recommandations en 2010 un "haut degré de succès" de la transplantation de microbiote fécal pour le traitement des récurrences d'infections à *Clostridium Difficile* non-contrôlées mais ne le recommande pas formellement (28).

1.11.2.1.7 Techniques

Une récente étude rétrospective israélienne concernant 22 patients a mis en évidence que la transplantation de microbiote fécal par voie basse était plus sûre et plus efficace que par voie haute (29).

1.11.2.1.7.1 Administration par coloscopie

Lors de la coloscopie, le transplant est administré par l'intermédiaire du tube à biopsie du coloscope. La seule contre-indication de la transplantation de microbiote fécal par coloscopie est la présence de troubles de la continence anale empêchant le patient de conserver le transplant pendant 4 heures (durée requise pour avoir un effet bénéfique pour le receveur). Au même titre que pour une coloscopie diagnostique, les deux risques principaux sont l'hémorragie digestive (0,07%) (30) et la perforation colique (0,13%) (30).

1.11.2.1.7.2 Administration par enema

La seule contre-indication de la transplantation de microbiote fécal par enema est la présence de troubles de la continence anale empêchant le patient de conserver le transplant pendant 4 heures.

1.11.2.1.7.3 Administration par sonde nasogastrique

Il existe plusieurs contre-indications qui s'expliquent par la nécessité de garder la sonde nasogastrique pendant trois jours. La démence ainsi tous les troubles cognitifs, d'origine neurologique ou psychiatrique, ne permettant pas de comprendre le traitement sont une contre-indication formelle à la transplantation de microbiote fécal par sonde nasogastrique. Les effets indésirables sont la fièvre et les crampes abdominales. Une étude n'a pas mis en évidence de supériorité de la transplantation de microbiote fécal par sonde nasogastrique par rapport à la coloscopie (31). L'infusion duodénale est une variante de l'administration par sonde nasogastrique.

1.11.2.1.7.4 Autres techniques de transplantation de microbiote fécal

Afin de passer outre l'aspect potentiellement repoussant de la TMF pour les patients, une administration par lyophilisats a été récemment développée et donne des résultats similaires aux autres techniques avec 88% de guérison (32).

1.11.2.2 Alternatives

Plusieurs alternatives thérapeutiques sont actuellement étudiées dans le traitement des infections à *Clostridium Difficile* récurrentes ou dans la prévention des récurrences d'infections à *Clostridium Difficile*. Une étude récemment publiée dans le *New England Journal of Medicine* (33) montre l'intérêt d'un traitement par un anticorps monoclonal (Bezlotoxumab) dans la prévention des récurrences d'infection à *Clostridium Difficile* chez

les patients avec un premier épisode d'infection à *Clostridium Difficile* ou une première récurrence.

1.12 Objectif de l'étude

Un travail préalable a été réalisé au Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille par Baro *et al.* (34) afin d'évaluer le rapport coût-efficacité de cinq stratégies thérapeutiques dans le traitement de la récurrence d'infection à *Clostridium Difficile*. Les auteurs avaient choisi de réaliser cette analyse à l'aide d'un arbre de décision avec un horizon de temps de 78 jours. Ce travail a pour but d'évaluer la possibilité de réaliser un modèle de Markov à partir du travail de Baro *et al.* (34), dans le cas échéant utiliser certains paramètres utilisés dans les évaluations médico-économiques utilisant un modèle de Markov. Au préalable, il nous a semblé important de réaliser une revue critique de la littérature regroupant les analyses médico-économiques comparant les différentes stratégies thérapeutiques dans le traitement de la récurrence d'infections à *Clostridium Difficile*.

2 Matériel & Méthodes

2.1 Revue systématique de la littérature des études médico-économiques évaluant les traitements des récurrences d'infection à Clostridium Difficile

Les bases de données suivantes ont été interrogées : PubMed, EM Base, Cochrane, Google Scholar. Les critères de recherche ont été définis comme suit : « cost benefit analysis » [MeSH Terms] AND « *Clostridium Difficile* » [Title/Abstract]. Seuls les articles en anglais et en français ont été retenus. L'extraction des données a été réalisée le 15 juin 2017.

Conformément aux recommandations de *l'International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR)* (35) rédigées pour l'harmonisation de la rédaction des études médico-économiques, nous avons analysé les différents articles selon la méthode *CHEERS (Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards)*.

La bonne compréhension des items de cette grille de lecture suppose de revenir au préalable sur les principales caractéristiques des études médico-économiques :

- Les types d'étude médico-économique
- Les types de modèles utilisés dans les études médico-économiques
- La mesure des résultats de santé et des coûts
- La prise en compte de l'incertitude et les analyses de sensibilité

Ces éléments sont décrits ci-après (Figure 2).

<i>Item</i>	<i>Numéro de l'item</i>	<i>Recommandation</i>
Titre	1	Identifier l'étude en tant que une évaluation économique, ou utiliser des termes plus spécifiques comme "analyse coût-efficacité" et décrire les interventions comparées
Abstract	2	Fournir un résumé structuré des objectifs, de la perspective, des paramètres, des méthodes (le design de l'étude et les contributions), des critères de jugement (cas de base et les analyses d'incertitude) et des conclusions
Introduction		
Contexte et objectifs	3	Donner une déclaration explicite du contexte général de l'étude. Présenter la question de l'étude et sa pertinence pour les politiques de santé ou les décisions cliniques
Matériel et méthodes		
Population cible et sous groupes	4	Décrire les caractéristiques de la population du cas de base et les sous-groupes analysés en expliquant la raison de leur analyse
Paramètres et localisation	5	Spécifier les aspects pertinents du système de santé dans lesquelles les décisions doivent être prises
Perspective de l'étude	6	Décrire la perspective de l'étude and la rapporter aux coûts évalués
Comparateurs	7	Décrire les interventions ou stratégies comparées et spécifier pourquoi elles ont été choisies
Horizon de temps	8	Donner l'horizon de temps au cours duquel les coûts et conséquences sont évalués et expliquer en quoi c'est approprié
Taux d'actualisation	9	Rapporter le choix du taux d'actualisation utilisé pour les coûts et résultats et expliquer en quoi c'est approprié
Choix des résultats de santé	10	Décrire quels critères de jugement ont été choisis comme mesure du bénéfice et expliquer leur pertinence pour ce type d'analyse
Mesure de l'efficacité	11	Estimations basées sur une seule étude : décrire les caractéristiques de l'étude et pourquoi elle était suffisante seule. Estimations basées sur plusieurs études : décrire la méthode de sélection des études
Mesure et valorisation des résultats en fonction des préférences	12	Si applicable, décrire la population et les méthodes utilisées pour obtenir les préférences pour les critères de jugement
Estimation des ressources et des coûts	13	Evaluation économique basée sur une seule étude : décrire les approches utilisées pour estimer l'utilisation des ressources avec les interventions. Evaluation économique basé sur un modèle : décrire les approches et les sources de données utilisées pour estimer l'utilisation des ressources associée aux états de santé
Monnaie, année et taux de conversion	14	Rapporter les dates utilisées pour les ressources requises et des coûts unitaires. Décrire les méthodes pour ajuster les coûts unitaires à l'année utilisée. Décrire les méthodes pour convertir les coûts dans une monnaie commune et le taux de change utilisé
Choix du modèle	15	Décrire et donner les raisons pour le type de modèle analytique utilisé. Fournir une figure pour montrer la structure du modèle est fortement recommandé.
Hypothèses	16	Décrire toutes les hypothèses, structurelles ou non sous-jacentes du modèle
Méthodes analytiques	17	Décrire toutes les méthodes analytiques supportant l'évaluation
Résultats		
Paramètres de l'étude	18	Consigner les valeurs, intervalles, références, et si pertinent, les probabilités de distributions pour tous les paramètres. Si appropriée, rapporter les raisons ou les sources des distributions utilisées pour représenter l'incertitude
Coûts incrémentaux et résultats	19	Pour toutes les interventions, rapport les valeurs moyennes pour les catégories principales des coûts estimés et des critères principaux, ainsi que les différences principales entre les groupes comparés.
Caractérisation de l'incertitude	20	Evaluation économique basée sur une seule étude : décrire les effets d'échantillonner l'incertitude pour le différentiel de coûts, le différentiel d'efficacité, et l'impact des hypothèses. Evaluation économique basé sur un modèle : décrire les effets sur les résultats de l'incertitude pour tous les paramètres entrés dans le modèle et l'incertitude liée à la structure du modèle et aux hypothèses
Caractérisation de l'hétérogénéité	21	
Discussion		
Conclusions de l'étude, limites, possibilité de généraliser, et connaissances actuelles	22	Résumer les principales découvertes de l'étude et décrire comment elles supportent les conclusions. Discuter les limites et la généralisabilité des découvertes et dans quelle mesure elles soutiennent les connaissances actuelles
Autre		
Sources de financement	23	Décrire comment l'étude a été financée et le rôle du finaceur dans l'identification, le design, la conduite et la consignation des résultats
Conflits d'intérêts	24	Décrire tout conflit d'intérêt potentiel parmi les contributeurs de l'étude en accord avec la politique de la revue.

Figure 2 : Liste des items selon la méthode CHEERS, reproduit selon Husereau et al. (35)

2.1.1 Types d'étude médico-économique

Les études médico-économiques se classent en trois catégories : les analyses coût-efficacité, les analyses coût-utilité et les analyses coût-bénéfice. Ces analyses se distinguent par le choix du critère d'efficacité retenu.

Dans une analyse coût-efficacité, l'efficacité est appréhendée au travers d'un critère clinique. La comparaison des interventions ne peut donc s'opérer qu'au sein d'un même domaine médical.

Dans une analyse coût-utilité, le critère d'efficacité retenu est le nombre d'années de vie ajustées par la qualité de vie. Cet indicateur prend en compte à la fois les gains de survie et les gains de qualité de vie. Le QALY est le produit du nombre d'années de vie et du score d'utilité. Le score d'utilité associé à une année en bonne santé est égal à 1. A l'inverse, la mort est codée 0. Si le score d'utilité associé à un état de santé est de 0,5, cela revient à considérer vivre 2 années dans cet état de santé est équivalent à vivre une année en pleine santé. Les scores d'utilité traduisent les préférences de la population par rapport aux états de santé. Deux outils sont validés en France à cette fin : l'EQ-5D (36) et l'HUI3 (37). De nature générique, le QALY permet de comparer le coût par unité d'efficacité pour des interventions dans des domaines médicaux différents.

Dans une analyse coût-bénéfice, les résultats de santé sont valorisés en unité monétaire. L'analyse coût-bénéfice est la méthode de référence en économie. En économie de la santé, les études coût-utilité sont les plus usitées.

Pour les études de coût-efficacité et les études coût-utilité, le critère de jugement principal est le Rapport Différentiel Coût-Résultat (RDCR), qui rapporte le différentiel

de coût entre les stratégies évaluées au différentiel d'efficacité. Il s'interprète comme le coût d'obtention de la dernière unité d'efficacité.

$$\underline{RDCR = (Coût\ de\ la\ stratégie\ 1 - Coût\ de\ la\ stratégie\ 2) / (Efficacité\ de\ la\ stratégie\ 1 - Efficacité\ de\ la\ stratégie\ 2)}$$

Pour la prise de décision, le RDCR doit être comparé à la propension à payer de la collectivité pour cette unité d'efficacité (cas des pays où les dépenses de santé ne sont pas encadrées, ex. les Etats-Unis) ou au coût d'opportunité des ressources mobilisées par l'intervention évaluée (cas des pays où les dépenses de santé sont strictement encadrées, ex. le Royaume-Uni). Une intervention est jugée coût-efficace si le RDCR est inférieur au seuil retenu. Ce seuil n'est pas défini dans la plupart des pays, dont la France. Le Royaume-Uni fait figure d'exception avec un seuil historique fixé à £20000-£30000. L'OMS (*the Commission on Macroeconomics and Health*) définit le seuil par référence au Produit Intérieur Brut par tête (PIB_{pc}) du pays. Pour mémoire, le Produit Intérieur Brut par tête en 2016 était 33 094 € (2016) en France (source : Banque Mondiale). Une intervention est coût-efficace si le RDCR est inférieur à 3 fois le PIB_{pc}. Ce critère a été défini pour les pays en développement et non pour les pays développés. Pour les études coût-bénéfice, le critère de jugement est plus simple, il suffit de déterminer si la valeur des bénéfices de l'intervention est supérieure aux coûts.

2.1.2 Les types de modèle utilisés dans les études médico-économiques (38)

Les deux types de modèle les plus fréquemment utilisés pour les analyses médico-économiques sont l'arbre de décision et le modèle de Markov.

L'arbre de décision est adapté aux pathologies aiguës et aux interventions dont les impacts surviennent à court terme.

Un arbre de décision décrit la séquence des événements susceptibles de survenir et des décisions à prendre au cours de la prise en charge du patient. Les événements et les décisions constituent les nœuds de l'arbre.

Trois types de nœuds sont considérés : les nœuds de chance matérialisés graphiquement par un rond (qui correspondent aux événements), les nœuds de décision matérialisés par un carré et les nœuds terminaux matérialisés par un triangle (qui indiquent la fin de la branche). La structure d'un arbre de décision est présentée à la Figure 3. Des probabilités sont associées à chaque nœud de chance. Pour chaque nœud de chance, la somme des probabilités est égale à l'unité.

Structure d'un arbre de décision

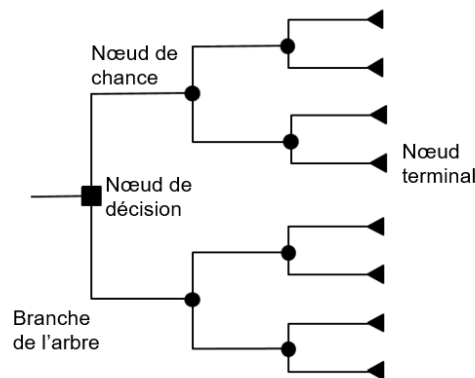


Figure 3. Structure d'un arbre de décision

Le modèle de Markov permet de représenter une pathologie qui évolue au cours du temps ou qui peut présenter des récurrences. La population est supposée homogène. Dans un modèle de Markov, le temps est discret. Le pas de temps est choisi au regard

du rythme d'évaluation de la maladie et en fonction de la durée des phases de traitement. Il est justifié a priori. L'horizon temporel du modèle est défini par le pas de temps et le nombre de cycles.

La structure d'un modèle de Markov, présentée figure 4, est composé d'états de santé et de probabilités de transition. La pathologie est modélisée avec différents états de santé représentant l'évolution naturelle de la maladie. Les différents états de santé modélisés sont mutuellement exclusifs et complètement exhaustifs. Ce qui signifie que tout patient est dans un seul état de santé à un moment donné. A chaque cycle, les patients changent d'état de santé en fonction des probabilités de transition. A chaque état de santé correspond un coût et un score d'utilité.

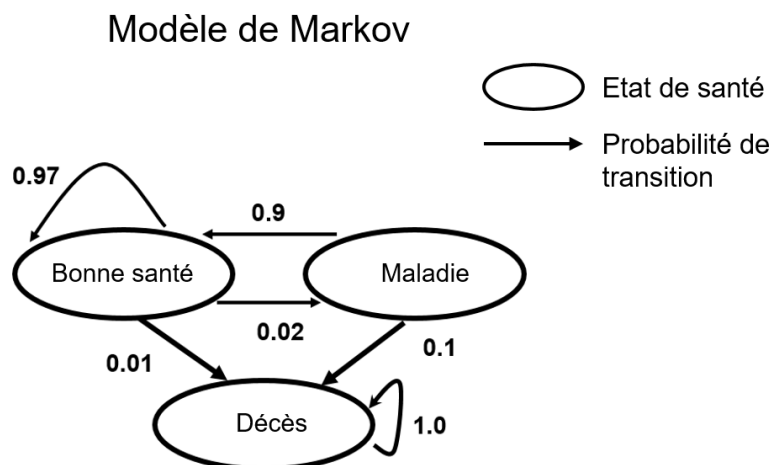


Figure 4. Structure d'un modèle de Markov

2.1.3 La mesure des résultats de santé et des coûts

Les principaux paramètres des études médico-économiques sont :

- Les probabilités de survenue des évènements
- Les scores d'utilités et les durées de survie associés aux différents états de santé
- Les coûts des procédures et interventions

La source des données doit être précisément décrite. Les données utilisées doivent être présentées de manière très détaillée de sorte à permettre leur analyse critique. Si de multiples sources sont mobilisées, la mise en cohérence de ces données est une étape cruciale du travail de modélisation. A titre d'exemples : il faut exclure les études cliniques dont les patients présentent des caractéristiques différentes de la population modélisée, il faut adapter les probabilités de transition à la durée du cycle dans un modèle de Markov ; il faut tenir compte des pratiques médicales locales ; il faut adapter le calcul des coûts au choix de la perspective choisie pour l'évaluation (la collectivité, l'assurance-maladie ou encore, le prestataire de soins) ; il faut calibrer le modèle aux données épidémiologiques disponibles.

Pour ce qui concerne les données de qualité de vie, les sources nationales doivent être privilégiées dans la mesure où les préférences de la population sur les états de santé peuvent être très différentes d'un pays à l'autre.

Les coûts peuvent être estimés de différentes manières. Le prix des biens et services de santé sont rarement disponibles car le marché n'est pas le mode de régulation privilégié du secteur sanitaire dans de très nombreux pays.

A défaut, les prix administrés ou tarifs de prestation (ex. les nomenclatures NGAP ou CCAM en France) peuvent être utilisés bien qu'ils ne reflètent pas le véritable coût d'opportunité des ressources mobilisées.

L'estimation des coûts de production des biens et services de santé peut être alternativement réalisée en recourant aux données de comptabilité analytique (ex. l'Echelle Nationale des Coûts pour les séjours hospitaliers en France) ou aux techniques de *micro-costing*.

Les techniques de *micro-costing* permettent de prendre en compte plus de sources de coûts, notamment l'immobilier et les ressources utilisées (par ex. coloscope, bloc opératoire). Cependant l'exercice d'allocation de ces coûts à une pratique médicale particulière est compliqué et peut être inexact.

Les données de comptabilité analytique et la valorisation des ressources mobilisées sont pertinentes pour les études réalisées dans une perspective sociétale car elles représentent le coût des interventions. En revanche les tarifs des prestations concernent les payeurs publics comme privés qui remboursent les actes. En France, la transplantation de microbiote fécal ne bénéficie pas d'un tarif dans la nomenclature des actes médicaux remboursés. Il est donc indispensable de décomposer les différents coûts liés au traitement par la méthode du *micro-costing*.

Les coûts sont exprimés en unités monétaires nationales. L'année de référence pour le calcul des coûts doit être précisée. Dans le cadre d'une revue de littérature, il peut s'avérer nécessaire d'exprimer tous les coûts en une monnaie unique pour une année donnée. Cela est possible en combinant taux de change (préférentiellement à parité de pouvoir d'achat) et taux d'inflation. Dans notre étude, l'euro 2016 a été choisi

comme unité monétaire de référence. Les taux de change et les taux d'inflation proviennent du site OANDA.

Les impacts des interventions évaluées peuvent survenir sur une période de temps longue (quelques années, vie entière...). Les bénéfices de santé et les coûts se manifestant dans un avenir lointain ont moins d'importance que ceux survenant plus précocement. L'actualisation permet de prendre en compte cette préférence pour le présent. Le choix du taux d'actualisation pour les bénéfices de santé et les coûts varie beaucoup d'un pays à l'autre. Pour la France, la HAS recommande un taux de 4%. Ce paramètre impacte beaucoup les résultats des études médico-économiques, notamment dans le champ de la prévention.

2.1.4 La prise en compte de l'incertitude et les analyses de sensibilité

Tous les paramètres du modèle peuvent être considérés comme des variables aléatoires. Ils peuvent être considérés comme connus aux fluctuations d'échantillonnage près. Le RDCR est donc lui aussi une variable aléatoire dont il convient de préciser la variabilité. Tout modèle d'aide à la décision qui omet l'incertitude est trompeur et en définitive peu utile. Les analyses de sensibilité sont réalisées pour juger de la robustesse des résultats de l'analyse médico-économique. Les analyses de sensibilité peuvent porter sur un ou deux paramètres ou sur l'ensemble des paramètres du modèle (analyse uni/bi-variée versus analyse multi-variée) et/ou faire varier de manière discrète la valeur du/des paramètre(s) ou prendre en compte la distribution du/des paramètre(s) (analyse déterministe versus analyse probabiliste). Le gold standard actuel est de réaliser des analyses de sensibilité multi-variées probabilistes.

2.2 Construction d'un modèle de Markov adapté au contexte français

Un modèle de Markov a été réalisé pour comparer cinq stratégies de prise en charge de la seconde récurrence d'*infection à Clostridium Difficile*. Les analyses ont été réalisées sur R version 3.4 (ref) à l'aide du package Heemod (ref).

Ce modèle est basé sur l'arbre décisionnel publié dans l'article de Baro *et al.* « *Cost-effectiveness analysis of five competing strategies for the management of multiple recurrent community onset Clostridium difficile infection in France* »(34). Cet article comparait les différentes stratégies par transplantation de microbiote fécal ainsi que la stratégie par Fidaxomicine à la stratégie de référence par Vancomycine.

3 Résultats

3.1 Revue systématique de la littérature des études médico-économiques évaluant les traitements des récurrences d'infection à *Clostridium Difficile*

La recherche par mots-clefs a permis d'identifier 57 articles. La lecture des résumés a conduit à éliminer 46 études pour les motifs suivants :

- Onze évaluations économiques portaient sur de stratégies de prévention ou de diagnostic et non de traitement ;
- Une évaluation économique concernait une population spécifique ;
- Trente-deux articles ne comprenaient pas d'évaluation économique ou étaient hors champ ;
- Deux articles correspondaient à des revues de littérature et non à des articles originaux.

Parmi les 11 études restantes, 3 articles ont été exclus après lecture complète :

- Une même étude avait été publiée deux fois ;
- Deux articles traitaient du premier épisode d'infection et non de la récurrence.

Au total, huit études ont été retenues dans cette revue systématique de la littérature.

Le diagramme de flux est présenté en Figure 5.

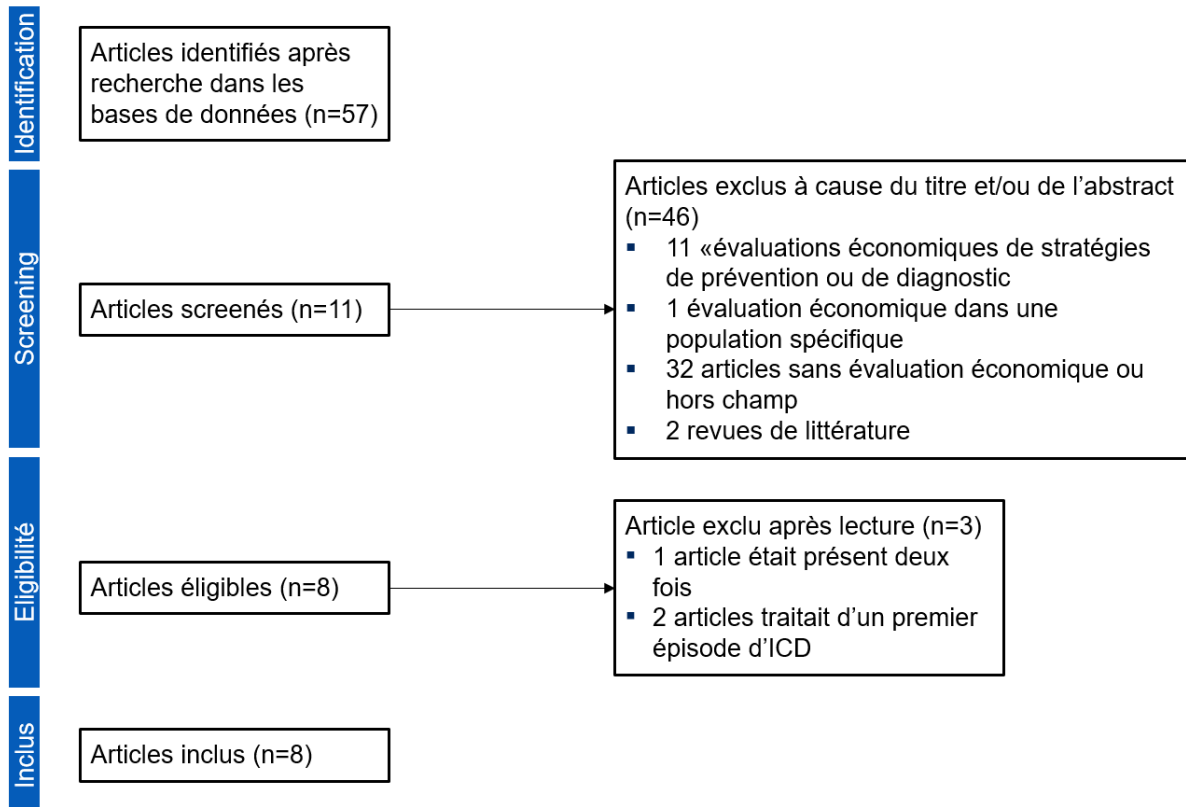


Figure 5. Diagramme de revue critique de la littérature – études médico-économiques dans les récurrences d'infections à Clostridium Difficile

3.1.1 Population étudiée

Baro (34) et Lapointe-Shaw (39) précisent que la récurrence d'infection à *Clostridium Difficile* était communautaire. Les autres auteurs ne précisent pas le caractère communautaire ou nosocomial de l'infection.

Nathwani (40) modélisait un patient atteint d'un épisode initial sévère d'infection à *Clostridium Difficile* ou d'une première récurrence.

Bartsch (41) et Stranges (42) modélisaient un patient atteint d'un épisode initial ou première récurrence d'infection à *Clostridium Difficile*.

Merlo (43) et Lapointe-Shaw (39) utilisaient une première récurrence, Baro (34) une seconde récurrence et Varier (44) une troisième récurrence.

La récurrence était définie comme un nouvel épisode d'infection à *Clostridium Difficile* 10 jours après le traitement par Vancomycine en régime dégressif, 31 jours après la Fidaxomicine et 32 jours après la transplantation de microbiote fécal.(34)

L'âge des patients modélisés était mentionné dans 3 articles. Merlo et Konijeti (43,45) ont choisi 65 ans alors que Lapointe-Shaw a choisi 70 ans (39). Nathwani (40) prenait tout patient avec un âge supérieur ou égal à 18 ans dans son modèle.

L'étude Konijeti (45) n'est applicable qu'aux patients pris en charge par Medicare (55 millions de patients) et Medicaid (50 millions de patients) et représente une portion âgée et/ou pauvre de la population américaine.

Aucun auteur n'a réalisé d'analyse pour des sous-groupes tel que les patients atteints de maladies inflammatoires de l'intestin et du colon ou des patients immunodéprimés.

3.1.2 Stratégies thérapeutiques

Les auteurs ont utilisé les dernières recommandations validées par des sociétés d'infectiologie ou de gastro-entérologie dans le pays où se déroulait l'étude. Entre deux et sept stratégies thérapeutiques étaient comparées. La Vancomycine (soit en cure courte, soit en schéma dégressif) était le seul traitement présent dans toutes les études. Dans les cinq études où la transplantation de microbiote fécal était analysée, la voie d'administration par coloscopie était systématiquement présente. La Fidaxomicine était présente dans toutes les études à l'exception de celle de Merlo (43).

Baro *et al* (34) comparaient les cinq stratégies thérapeutiques recommandées par l'ESCMID que sont :

- Vancomycine en régime dégressif, pleine dose pendant 10 jours puis dégression pendant 2 à 8 semaines ;
- Fidaxomicine PO pendant 10 jours ;
- TMF via coloscopie, ou via infusion duodénale, ou via enema.

Merlo *et al* (43) ont considéré les deux stratégies recommandées par la Société Australienne de Pathologies Infectieuses :

- Vancomycine PO pendant 14 jours ;
- TMF après une cure de Vancomycine PO pendant 4 jours puis un lavement par Macrogol avant la TMF.

Konijeti *et al* (45) comparaient sept traitements :

- Vancomycine PO pendant 10 jours (ou en régime dégressif PO) ;
- Metronidazole PO pendant 10 jours ;
- Fidaxomicine PO pendant 10 jours ;
- TMF via coloscopie, ou par sonde nasogastrique, ou par enema.

Varier *et al* (44) prenaient en compte deux stratégies :

- Vancomycine PO en régime dégressif (pleine dose pendant 14 jours) suivi de 6 semaines de traitement à plus faible dose ;
- TMF par coloscopie.

Selon les recommandations de la *Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA)* et *the infectious diseases society of America (IDSA)*, Lapointe-Shaw *et al* (39) ont comparé six stratégies thérapeutiques (46):

- Metronidazole PO pendant 14 jours ;
- Vancomycine PO pendant 14 jours ;
- Fidaxomicine PO pendant 10 jours ;
- TMF par coloscopie, ou par sonde nasogastrique, ou par enema (après 2 semaines de Vancomycine PO pour chaque protocole).

En accord avec les recommandations écossaises dans le traitement du premier épisode sévère d'ICD ou de première récurrence (47), Nathwani *et al* (40) considéraient les deux stratégies suivantes :

- Fidaxomicine PO pendant 10 jours ;
- Vancomycine PO par jour pendant 10 jours.

La TMF n'a pas été incluse dans le modèle en raison de sa disponibilité limitée en Ecosse.

L'approche de Bartsch *et al* (41) était basée sur la comparaison entre 3 bras, en accord avec les recommandations de pratiques cliniques de la *Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America*(46) :

- Pas de Fidaxomicine, les patients recevaient du Métronidazole (PO pendant 10 à 14 jours) ou de la Vancomycine (PO pendant 10 à 14 jours) en fonction de la sévérité de leur ICD ;
- Fidaxomicine (PO pendant 10 jours), peu importe la sévérité ou le type de souche de *Clostridium Difficile* ;

- Métronidazole (PO pendant 10 à 14 jours) ou Vancomycine (PO pendant 10 à jours) en fonction de la sévérité si présence de la souche NAP /BI/ 027, sinon Fidaxomicine (PO pendant 10 jours).

3.1.3 Contexte et caractéristiques des études

Cinq auteurs plaçaient leur étude dans une perspective sociétale (Baro, Konijeti, Lapointe-Shaw, Nathwani, Merlo) (34,39,40,43,45) et trois selon une perspective de payeurs privés (Bartsch, Varier, Stranges) (41,42,44).

L'importance des récurrences des infections à *Clostridium Difficile* ainsi que les coûts financiers induits pour la société sont présentés comme des arguments justifiant la réalisation des études par Konijeti, Varier, Lapointe-Shaw et Nathwani (39,40,44,45). Nathwani (40) avait pour objectif de soumettre la Fidaxomicine au *Scottish Medicines Consortium*. Bartsch (41) souhaitait déterminer la meilleure stratégie de remboursement de la Fidaxomicine après l'obtention de son agrément par l'Agence Américaine des Produits Alimentaires et Médicamenteux (*Food and Drug Administration*), autorité américaine autorisant la commercialisation des médicaments. Les autres auteurs ne précisaient pas de contexte décisionnel.

Les horizons de temps divergeaient entre les études. L'étude Baro (34) avait un horizon de temps de 78 jours, Varier 90 jours (44), Lapointe-Shaw 126 jours (39), Nathwani et Konijeti 365 jours (40,45). Les études Baro et Varier (34,44) ont justifié ce choix par la durée de suivi nécessaire afin de pouvoir diagnostiquer des éventuels effets indésirables et de pouvoir capturer une nouvelle récurrence.

A l'exception de Konijeti (45), on se rend compte que les études utilisant un modèle de Markov permettent une période de suivi plus longue.

Les trois études ayant utilisées un modèle de Markov se déroulaient en Australie (43), au Canada (39) et en Ecosse (40). Les cinq études ayant eu recours à un arbre de décision avaient lieu en France, aux Etats-Unis, au Canada et au Royaume-Uni.

Toutes les études ont utilisé la monnaie locale. L'étude Baro (34) était réalisée en Euro (2016), Merlo (43) en Dollars australiens (2015), Konijeti et Bartsch (41,45) en Dollars américains (2012), Varier (44) en Dollars américains (2011), Lapointe-Shaw (39) en Dollars canadiens (2014), Nathwani (40) en Livre britannique (2011).

Les études Baro, Konijeti, Varier, Nathwani (34,40,44,45) n'ont pas utilisé de taux d'actualisation. En accord avec les standards australiens, les études Merlo et Lapointe-Shaw (39,43) ont utilisé un taux de 5% pour les coûts et les utilités. Bartsch (41) utilisait 3% pour les coûts et 0% pour les utilités. Nathwani (40) justifiait l'absence de taux d'actualisation par la durée de l'étude (un an).

3.1.4 Modèles choisis

On remarque que Baro (34), Konijeti (45) et Varier(44) ont pris en compte la sévérité de la récurrence dans la définition des états de santé. Lapointe-Shaw(39) et Varier(44) ont jugé pertinent d'avoir des états de santé liés aux effets indésirables des traitements. Baro(34), Merlo(43), Konijeti(45) et Stranges(42) ont défini un état de santé en rapport avec une intervention chirurgicale et/ou leurs conséquences.

Merlo (43) a choisi de modéliser les 7 états de santé suivants : réinfection par *C. Difficile* (point de départ du modèle), ICD récurrent, guérison sans rechute, colectomie, iléostomie, iléostomie réversible et décès.

Lapointe-Shaw (39) a choisi les 6 états de santé suivants : récurrence d'ICD (point de départ du modèle), décès toute cause, décès lié au traitement, décès lié à l'ICD, nouvelle récurrence d'ICD, pas de récurrence d'ICD.

Nathwani (40) a utilisé un modèle de Markov avec 7 états : ICD, ICD guérie, ICD guérie après échec, ICD sans guérison après Vancomycine 250mg, ICD sans guérison après Vancomycine 500mg, ICD sans guérison après Vancomycine en régime dégressif, Décès.

L'arbre de décision de l'étude Baro (34) se décomposait en succès ou échec du traitement de la seconde récurrence, puis ICD modéré ou ICD sévère ou ICD sévère avec complications, puis colectomie, puis patient vivant avec un colectomie, ou patient non guéri ou décès.

L'arbre de décision de Konijeti (45) décrivait 6 états de santé : patient sain, ICD modérée, ICD sévère, ICD récurrente persistance, colectomie, et décès. Les différents états modélisés par Varier (44) étaient la présence d'effets indésirables ou non de la TMF, la guérison ou la rechute d'ICD, la présence d'une colite fulminante et la mort.

L'étude Bartsch (41) a utilisé un arbre de décision avec 4 états : traitement efficace, récurrence après traitement efficace, pas de récurrence après traitement efficace, traitement inefficace.

L'étude Stranges (42) définissait les états suivants : guérison, échec du traitement, recours à la chirurgie, guérison après chirurgie, décès après chirurgie.

L'étude Merlo (43) précise que la durée d'un cycle de Markov utilisé est 10 jours mais il n'est pas précisé le nombre de cycles modélisés. L'étude Lapointe-Shaw (39)

modélisait des cycles de 6 semaines. Nathwani (40) utilisait des cycles d'une durée de 10 jours.

On remarque que tous les auteurs ont choisi une seconde récurrence d'infection à *Clostridium Difficile* comme état de santé. Konijeti(45) et Nathwani(40) ont également pris en compte une troisième récurrence d'infection à *Clostridium Difficile*.

3.1.5 Paramètres choisis

Toutes les études ont utilisé le rapport différentiel coût-résultats (RDCR) comme critère de jugement principal.

3.1.5.1 Probabilités

Les paramètres structurants, présentés dans la figure 6, diffèrent entre les études. La récurrence après Vancomycine PO en régime dégressif varie entre 0,178 et 0,69. La récurrence après TMF par enema varie entre 0,000 (guérison complète) et 0,185.

On remarque cependant que les probabilités de guérison après TMF par coloscopie ou après Fidaxomicine sont relativement homogènes, respectivement de 0,894 à 0,945 et de 0,812 à 0,937.

Baro		Konijeti		Lapointe		Varier		Bartsch		Stranges		Nathwani	
Variable	Valeur du cas de base	Variable	Valeur du cas de base	Variable	Valeur du cas de base	Variable	Valeur du cas de base	Variable	Valeur du cas de base	Variable	Valeur du cas de base	Variable	Valeur du cas de base
Probabilité		Probabilité		Probabilité		Probabilité							
Vancomycine régime dégressif - guérison	0.771	Vancomycine régime dégressif - guérison	0.690			Vancomycine - guérison	0.69	Vancomycine - guérison (Souche différente de NAPI/BI/027)	0.897	Vancomycine régime dégressif - guérison (ICD modérée)	0.69	Vancomycine - guérison	0.889
Vancomycine régime dégressif - récurrence	0.568	Vancomycine régime dégressif - récurrence	0.274	Vancomycine régime dégressif - récurrence	0.178								
Fidaxomicine - guérison	0.812	Fidaxomicine - guérison	0.937					Fidaxomicine - guérison (Souche différente de NAPI/BI/027)	0.926	Fidaxomicine - guérison (ICD modérée)	0.92		
Fidaxomicine - récurrence	0.211	Fidaxomicine - récurrence	0.197										
TMF par coloscopie - guérison	0.894	TMF par coloscopie - guérison	0.945			TMF - guérison	0.91						
TMF par coloscopie - récurrence	0.022	TMF par coloscopie - récurrence	0.091	TMF par coloscopie - récurrence	0.078								
TMF par coloscopie après 2ème TMF - guérison	0.563												
TMF par infusion duodénale - guérison	0.795	TMF par infusion duodénale - guérison	0.813										
TMF par infusion duodénale - récurrence	0.021	TMF par infusion duodénale - récurrence	0.063	TMF par infusion duodénale - récurrence	0.233								
TMF par infusion duodénale après 2ème TMF - guérison	0.750												
TMF par enema - guérison	0.833	TMF par enema - guérison	0.815										
TMF par enema - récurrence	0.000	TMF par enema - récurrence	0.091	TMF par enema - récurrence	0.185								

Figure 6. Principales probabilités de guérison et de rechute des stratégies thérapeutiques dans le traitement de la récurrence d'infection à Clostridium Difficile

3.1.5.2 Efficacité

Toutes les données d'efficacité étaient basées sur un ensemble de publications parfois complétées par des avis d'experts lorsque les données manquaient. Les auteurs ont choisi des stratégies différentes pour sélectionner les articles dont étaient issues les données. Les caractéristiques des articles sélectionnés étaient rapportées par tous les auteurs mais aucun ne précisait la méthodologie de sélection de ces articles. Tous les auteurs ont utilisé des études prospectives et randomisées lorsqu'elles existaient. La difficulté dans la sélection des articles consiste à avoir une population étudiée identique à celle du modèle et une étude réalisée dans le même pays que celle du modèle dans la mesure du possible.

La probabilité de guérison suite à une transplantation de microbiote fécal (tout mode d'administration) est supérieure à 80% dans toutes les études utilisées pour les évaluations médico-économiques présentées dans notre travail, ce qui est en ligne avec les résultats de l'étude de Van Nood *et Al* (26) considérée comme une référence (81% de guérison après une infusion duodénale).

La probabilité de guérison suite à un traitement par Vancomycine est issue de l'article McFarland(48). Les patients de cette étude étaient issus de deux essais nationaux comparant un traitement par antibiotique (Métronidazole ou Vancomycine) associé à un médicament biologique en développement (*Saccharomyces boulardii*) au traitement par antibiotique (Métronidazole ou Vancomycine) + placebo dans le traitement de la récurrence d'infection à *Clostridium Difficile*. Les patients de population à risque étaient exclus de l'essai. Sur les 163 patients, 31% des patients traités par Vancomycine en régime dégressif ont récidivé.

Baro (34) a choisi des essais contrôlés et randomisés pour la Vancomycine en régime dégressif et la transplantation de microbiote fécal. Des séries de cas et études rétrospectives ont été utilisées pour les données sur la Fidaxomicine (les patients inclus dans les essais contrôlés et randomisés avaient été exclus dans la définition du patient modélisé dans l'étude). Les articles sélectionnés prenaient en compte au moins 2 récurrences.

Merlo (43) a choisi d'utiliser les données d'un essai clinique pour l'efficacité de la transplantation de microbiote fécal. En revanche les données d'autres évaluations médico-économiques ont été utilisées pour obtenir les autres probabilités d'efficacité.

Lapointe-Shaw (39) utilisait une revue systématique de la littérature (49) pour extraire les probabilités de succès de la transplantation de microbiote fécal. Les données pour la Vancomycine étaient issues d'une analyse secondaire d'un essai contrôlé et randomisé (48).

L'évaluation médico-économique de l'étude Stranges (42) se basait sur les probabilités de deux essais cliniques comparant l'efficacité de la Fidaxomicine à la Vancomycine dans le traitement des infections à *Clostridium Difficile* (50) (51).

Nathwani (40) utilisait les données d'une méta-analyse (52) incluant deux essais cliniques de Phase 3 comparant la Fidaxomicine et la Vancomycine chez 1164 patients et trois études comparant la Vancomycine au Métronidazole chez 365 patients.

Les autres auteurs n'ont pas détaillé le choix des études utilisées pour les probabilités d'efficacité.

La majorité des auteurs a choisi de sélectionner entre un et trois articles comme référence de la probabilité de guérison ou rechute d'un traitement. A l'exception de Lapointe-Shaw (39) (19 articles) les études utilisant des modèles de Markov ont utilisé peu d'articles sources (5 pour Merlo (43) et 4 pour Nathwani (40)). Les articles les plus cités, présentés dans la Figure 7, sont McFarland, van Nood, Cornely, Louie et Kassam (19,26,48–50).

Auteur principal	Revue scientifique	Objectif	Nombre de patients inclus	Design de l'étude	Niveau de preuve scientifique
McFarland et al	American Journal of Gastroenterology	Evaluation de l'efficacité et de la sécurité d'un médicament biologique (Saccharomyces boulardii) en association avec un traitement antibiotique (Vancomycine ou Métronidazole)	163	2 essais nationaux, randomisés, contre placebo	A
van Nood et al	New England Journal of Medicine	Comparaison de la TMF, la Vancomycine, et la Vancomycine puis un lavement intestinal	41	Essai randomisé et contrôlé	A
Cornelly et al	Lancet Infectious Disease	Comparaison la Fidaxomicine et la Vancomycine	535	Essai de non-infériorité, double-aveugle, randomisée, multicentrique	A
Louie et al	New England Journal of Medicine	Comparaison entre la Fidaxomicine et la Vancomycine	629	Essai de Phase 3, randomisé, en double aveugle, multicentrique	A
Kassam et al	Arch Intern Med	TMF par enema.	27	Etude rétrospective d'une série de cas	B

Figure 7. Tableau récapitulatif des articles les plus cités dans les évaluations médico-économiques des traitements de la récurrence d'infection à Clostridium Difficile

3.1.5.3 Scores d'utilité associés aux états de santé

Toutes les études ont utilisé les scores de QALY, synthétisés dans la Figure 8. Baro (34) est le seul auteur à avoir précisé le questionnaire utilisé pour définir les scores d'utilité : *European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D)*. On constate qu'aucune étude n'a utilisé les mêmes sources pour les scores d'utilité et que les scores diffèrent significativement, ce qui n'est pas sans conséquence dans le calcul du rapport différentiel coût-résultat (RDCR).

	Baro	Merlo	Konijeti	Varier	Lapointe-Shaw Nathwani	Bartsch	Stranges
ICD sévère	0,6		0,71	0,57		0,817	
ICD modérée	0,782	0,88	0,82	0,88	0,7	0,88	0,319
ICD (3 premiers jours)						0,3	
ICD (7ème à 10ème jours)						0,38	
ICD guérie						0,78	
Post-colectomie	0,536		0,86				
Colectomie		0,536	0,61				0,73
Ileostomie		0,7					
Effets indésirables de la TMF	0,77			0,15			
Sain à 65 ans	1	0,84	0,88	1		0,84	
Sain avant 65 ans						0,92	
Décès	0			0			
Nombre de sources	4 sources	1 source	6 sources	3 sources	1 source	1 source	4 sources
							3 sources

Figure 8. Scores d'utilité en fonction des études

3.1.5.4 Coûts

Dans toutes les études, l'évaluation des coûts s'est faite selon les trois méthodes (tarifs des prestations, données de comptabilité analytique et *micro-costing*).

Varier (44), de façon cohérente avec la perspective de payeurs retenue avant l'étude, utilisait la technique du tarif des prestations. Cependant on remarque que les études de Bartsch (41) et Stranges (42), réalisées dans la même perspective, utilisaient plusieurs méthodes d'évaluation des coûts (comptabilité analytique pour les coûts d'hospitalisation et tarifs des prestations pour le coût des médicaments).

Les études réalisées dans une perspective sociétale (Baro, Konijeti, Lapointe-Shaw, Nathwani)(34,39,40,45) utilisaient les techniques adaptées (comptabilité analytique et *micro-costing*) sauf pour le tarif des médicaments et examens paracliniques. On peut estimer que les tarifs de ces prestations dans la nomenclature sont très proches de leur coût réel.

Les coûts se basant sur le tarif des prestations concernaient principalement les coûts de médicaments (Baro, Lapointe-Shaw, Stranges, Merlo) (34,39,42,43) et des examens paracliniques (Merlo, Konijeti) (43,45).

Les coûts utilisant les données de comptabilité analytique étaient les coûts d'hospitalisation (Baro, Stranges, Bartsch) (34,46, 47).

La technique de *micro-costing* était utilisée pour les coûts de la transplantation de microbiote fécal (procédure, personnel et matériel) dans les études Baro, Lapointe-Shaw, Konijeti, Merlo. Nathwani (34,39,40,43,45) utilisait cette technique pour tous les coûts.

Les sources utilisées pour identifier et quantifier les coûts étaient diverses mais majoritairement issus de bases de données publiques. Cependant il existe des différences significatives de coûts entre les études.

On constate que le coût de la transplantation de microbiote fécal (présenté ci-dessous en Euro, 2016) par coloscopie et par enema diffère significativement d'une étude à l'autre. La transplantation de microbiote fécal par enema coûte 5 € dans Baro (34) et 645 € dans Lapointe-Shaw (39). Le coût de la transplantation de microbiote fécal par coloscopie de 289 € est environ 70% inférieur dans l'article Baro (34) au 897 € dans l'article Lapointe-Shaw (39). Le coût de la Fidaxomicine diffère également 1 416 € dans Baro (34) contre 1 643 € dans Lapointe-Shaw (39). Ce déséquilibre a un impact sur le rapport différentiel coût-résultat.

L'étude Konijeti (45) comporte plusieurs limites parmi lesquelles l'absence de prise en compte des coûts liés aux salaires du personnel médical et paramédical (sauf pour le screening des donneurs) qui est significatif aux Etats-Unis. L'étude Lapointe-Shaw

(39) est la seule à prendre en compte de façon aussi détaillée tous les postes de coûts tels que l'amortissement de l'immobilier, du matériel acheté et de différentes structures utilisées pour la TMF. En revanche les probabilités sont issues d'études observationnelles limitant leur puissance.

3.1.6 Résultats

Toutes les études concluaient à une supériorité de la transplantation de microbiote fécal par rapport aux autres traitements dans le traitement de la récurrence d'infection à *C. Difficile*. Quand la transplantation de microbiote fécal par enema était disponible, c'est le traitement qui avait le meilleur rapport différentiel coût-résultat (RDCR).

Les seuils de Propension à payer, lorsqu'ils étaient détaillés, étaient différents en fonction des pays : 32 000€/ QALY (Baro (34)), 39 809€/ QALY (Konijeti et Bartsch (41,45)), 34 170€/ QALY Lapointe-Shaw (39)), 36 115€/ QALY Nathwani (40).

La transplantation de microbiote fécal par enema avait un rapport différentiel coût-résultat (RDCR) de 18 092 €/ QALY par rapport à la Vancomycine en régime dégressif (Baro) (34) et de 13 547 €/ QALY par rapport à la Vancomycine (Konijeti) (45).

La transplantation de microbiote fécal par coloscopie avec un rapport différentiel coût-résultat (RDCR) de 73 653€/ QALY par rapport à un traitement dégressif de Vancomycine (Baro) (34). Le seuil retenu étant de 32 000 €/ QALY, la TMF par enema avait le meilleur rapport de coût-résultat que les autres traitements.

Dans l'article Konijeti (45), seule la TMF par enema avait un rapport différentiel coût-résultat (RDCR) inférieur au seuil de 39 809€/ QALY fixé à priori. Tous les autres traitements avaient un rapport différentiel coût-résultat (RDCR) supérieur au seuil fixé.

L'étude Nathwani (40) montrait une supériorité de la Fidaxomicine par rapport à la Vancomycine dans le traitement du premier épisode d'infection à *Clostridium Difficile* (RDCR 19 898 €/QALY) et de la première récurrence d'infection à *Clostridium Difficile* (RDCR 25 375 €/QALY).

La transplantation de microbiote fécal par coloscopie dominait toutes les autres stratégies thérapeutiques dans Lapointe-Shaw, Merlo et Varier (39,43,44). La transplantation de microbiote fécal par coloscopie conduisait à une économie de 96€ et 0,31 QALY en plus en comparaison avec le traitement par Métronidazole (Lapointe-Shaw) (39). La transplantation de microbiote fécal par coloscopie ou sonde nasogastrique conduisait à une économie de 2 742 € à 2 710 € et 1,2 QALY par rapport à la Vancomycine (Merlo) (43). La transplantation de microbiote fécal était moins chère de 1 588 € et plus efficace 0,007 QALYs que la Vancomycine (Varier) (44).

Dans toutes les études où elle était analysée, la transplantation de microbiote fécal est la stratégie dominante (la plus coût-efficace) sauf Baro (34) où il n'y a pas de stratégie dominante (la TMF est plus efficace mais également plus chère que les autres stratégies). En présence de la transplantation de microbiote fécal, toutes les autres stratégies sont dominées. En l'absence de transplantation de microbiote fécal, la Fidaxomicine (Nathwani) (40) est dominante par rapport à la Vancomycine dans le traitement de la récurrence d'infection à *Clostridium Difficile*.

3.1.7 Analyses de sensibilité

Toutes les études ont réalisé des analyses de sensibilité. Baro, Varier, Konijeti, Bartsch, Nathwani, Stranges (34,40–42,44,45) ont réalisé une analyse déterministe.

Lapointe-Shaw, Varier, Merlo, Bartsch, Nathwani, Stranges (39–44) ont réalisé une analyse probabiliste.

Les paramètres testés dans les analyses de sensibilité probabilistes réalisées par Lapointe-Shaw(39) à l'aide de simulations de Monte Carlo ne changeaient pas les résultats à l'exception d'un taux de récurrence inférieur à 8,7% pour la transplantation fécale par enema qui en faisait la stratégie préférée. L'analyse de sensibilité probabiliste réalisée par Varier (44) à l'aide de simulations de Monte Carlo montrait une supériorité de la transplantation de microbiote fécal sur le Vancomycine. Les analyses probabilistes menées par Konijeti (45) montraient que les résultats étaient sensibles à certains paramètres parmi lesquels le taux de guérison après une transplantation de microbiote fécal par coloscopie, les coûts de la transplantation de microbiote fécal par coloscopie, le taux de guérison après un traitement par Vancomycine, les coûts de la Fidaxomicine.

A l'exception de l'étude Konijeti (45) qui réalisait une analyse de sensibilité déterministe au sein d'un intervalle de 0 à 1, toutes les autres études ont analysé la sensibilité des valeurs au sein d'un intervalle prenant des valeurs issues de la littérature. Le détail des analyses de sensibilité et la précision de leurs résultats différaient selon les études. Toutes les études ont testé les paramètres différant le plus entre les études que sont les probabilités de guérison et de rechute ainsi que les coûts.

Seules deux auteurs ont réalisé des analyses de sensibilité pour les utilités (Baro et Konijeti) (34,45).

Plusieurs études ont réalisé des études de scénarios dont Lapointe-Shaw (39) avec les scénarios suivants : patient simulé ayant 10 ans de plus, la Fidaxomicine non

protégée par un brevet, la transplantation de microbiote fécale indisponible, coloscopie indisponible. Baro (34) a étudié le scénario dans lequel les probabilités de guérison et de rechute de la transplantation de microbiote fécale par infusion duodénale et par coloscopie seraient les mêmes.

Les paramètres les plus influents sur les résultats des modèles sont la probabilité de guérison et de rechute de la transplantation de microbiote fécal et de la Vancomycine, les coûts de la transplantation de microbiote fécal et de la Fidaxomicine. Dans une moindre mesure, les résultats sont sensibles aux scores d'utilité. Ces informations renforcent l'importance du choix des études utilisées pour l'efficacité des différentes stratégies thérapeutiques et leur impact sur les résultats.

3.1.8 Financement et conflits d'intérêt

Les études Baro, Merlo, Stranges, Lapointe-Shaw (34,39,42,43) n'avaient pas de soutien financier.

Konijeti (45) et Varier (44) ont reçu des financements institutionnels. L'étude Konijeti (45) a été soutenue par le *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases of the National Institutes of Health*. Pour l'étude Varier (44), le Dr. Nelson était financé par une subvention du *Department of Veterans Affairs, Health Services Research & Development*. L'étude Bartsch était financée par le *Pennsylvania Department of Health* et le *National Institute of General Medical Sciences Models of Infectious Disease Agent Study*.

Seule l'étude Nathwani (40) avait un financement industriel (Astellas, laboratoire commercialisant la Fidaxomicine).

Les auteurs de Merlo, Varier, Bartsch (41,43,44) ne déclaraient aucun conflit d'intérêt.

Un des auteurs de l'étude Baro (34) reportait avoir travaillé avec Astellas Pharma et MSD mais sans rapport avec cette étude. Un des auteurs de l'étude Konijeti (45) était membre du conseil d'administration scientifique de Prometheus, Janssen et Cubist Pharmaceuticals. Plusieurs auteurs de l'étude Lapointe-Shaw (39) ont reçu des rémunérations (non liée à la réalisation de l'étude) de Cubist Pharmaceuticals, Optimer, Merck, Roche, Sunovion, Paladin Labs, Pathogenica et Accelerate Diagnostics. Les auteurs de l'étude Nathwani (40) déclaraient des conflits d'intérêt. Le Dr Nathwani a reçu des honoraires des sociétés Astellas, AstraZeneca, Bayer, Basilea, Cubist, Durata, Pfizer. Le Dr Cornely a reçu des honoraires des sociétés 3M, Actelion, Astellas, Basilea, Bayer, Celgene, Cubist, F2G, Genzyme, Gilead, GSK, Merck/Schering, Miltenyi, Optimer, Pfizer, Quintiles Consulting, Sanofi, Pasteur, Summit and Viropharma. Les auteurs Van Engen, Odufowora et Odeyemi sont des employés de sociétés privées (groupe pharmaceutique ou cabinet de conseil). Un des auteurs de l'étude Konijeti a travaillé pour le laboratoire Cubist Pharmaceuticals qui a développé la Fidaxomicine.

La figure 9 reprend toutes les études sélectionnées pour notre travail et résume leurs principales caractéristiques.

Référence	Population	Intervention & Comparateurs	Design de l'étude et Méthodes
Baro E(2017)	Patient atteint d'une seconde récurrence d'ICD "mild-to-moderate" diagnostiquée lors d'une consultation externe	Vancomycine pulse-tapering, Fidaxomicine, FMT via colonoscopy, FMT via infusion duodénale, FMT via enema (ESCMID)	Type : ACE, Arbre de décision; Perspective : Sociétale; Horizon : 78 jours; Critère de Jugement Principal : RDCR; Pays : France; Taux d'actualisation : N/A; Monnaie et date de référence : €, 2016
Merlo G(2016)	Patient atteint d'une récurrence d'ICD après au moins un traitement par antibiotiques	Vancomycine (125 mg x 4 par jour pendant 14 jours), FMT après une cure de Vancomycine (125 mg x 4 par jour pendant 4 jours) puis un lavement par Macrogol avant la TMF (Société Australienne d'Infectiologie)	Type : ACE, modèle de Markov; Perspective : décideurs publics; Horizon : N/A; Critère de Jugement Principal : RDCR; Pays : Australie; Taux d'actualisation : 5% pour les couts et les utilités; Monnaie et date de référence : AU\$, 2015
Konijeti GG(2014)	Patient atteint d'une première récurrence d'ICD "mild-to-moderate"	Vancomycine, Metronidazole, Fidaxomicine, FMT via colonoscopy, FMT via infusion duodénale, FMT par enema (American Journal of GastroEnterology)	Type : ACE, Arbre de décision; Perspective : Sociétale; Horizon : 1 an; Critère de Jugement Principal : RDCR; Pays : Etats-Unis; Taux d'actualisation : N/A; Monnaie et date de référence : USD, 2012
Varier R. (2015)	Patient atteint d'une troisième récurrence d'ICD	Vancomycine (125 mg x 4 par jour pendant 14 jours) suivi de 6 semaines de traitement à plus faible dose, TMF par coloscopie (American Journal of GastroEnterology)	Type : ACE, Arbre de décision; Perspective : Payeurs privés; Horizon : 90 jours; Critère de Jugement Principal : RDCR; Pays : Etats-Unis; Taux d'actualisation : N/A; Monnaie et date de référence : USD, 2011
Lapointe-Shaw (2016)	Patient vivant en institution atteint d'une première récurrence d'ICD	Metronidazole PO pendant 14 jours, Vancomycine PO pendant 14 jours, Fidaxomicine PO pendant 10 jours, TMF par coloscopie après 2 semaines de Vancomycine PO, TMF par enema après 2 semaines de Vancomycine PO, TMF par Sonde Nasogastrique après 2 semaines de Vancomycine PO (SHEA)	Type : ACE, modèle de Markov; Perspective : Ministère de la Santé; Horizon : 126 jours; Critère de Jugement Principal : RDCR; Pays : Canada; Taux d'actualisation : 5% pour les couts et les utilités; Monnaie et date de référence : CAN\$, 2014
Nathwani (2014)	Patient atteint d'un épisode initial d'ICD sévère ou d'une première récurrence d'ICD	Traitement de première ligne : Fidaxomicine PO pendant 10 jours et Vancomycine PO pendant 10 jours (Recommandations écossaises)	Type : ACE, modèle de Markov; Perspective : NHS Ecosse; Horizon : 1 an; Critère de Jugement Principal : RDCR; Pays : Ecosse; Taux d'actualisation : 0% pour les couts et les utilités; Monnaie et date de référence : GBP£, 2011
Bartsch (2013)	Patient atteint d'un épisode initial d'ICD	Traitement de première ligne en fonction de la sévérité et de la souche : Fidaxomicine, Vancomycine, Métronidazole	Type : ACE, arbre de décision; Perspective : payeurs privés; Horizon : N/A; Critère de Jugement Principal : RDCR; Pays : N/A; Taux d'actualisation : 3% pour les couts; Monnaie et date de référence : USD, 2012
Stranges (2013)	Patient atteint d'un épisode initial d'ICD sévère ou d'une première récurrence d'ICD	Traitement de première ligne : Fidaxomicine PO pendant 10 jours et Vancomycine PO pendant 10 jours	Type : ACE, arbre de décision; Perspective : payeurs privés; Horizon : N/A; Critère de Jugement Principal : RDCR; Pays : Etats-Unis; Taux d'actualisation : N/1; Monnaie et date de référence : USD, 2011

Figure 9. Tableau récapitulatif des principaux éléments des études sélectionnées pour la revue de la littérature

3.2 Construction d'un modèle de Markov adapté au contexte français

Le modèle de Markov, dont la structure est présentée figure 10, analysait une cohorte de 1000 patients. La durée d'un cycle était de 10 jours. L'horizon temporel était de 3 ans. Le taux d'actualisation était de 4%.

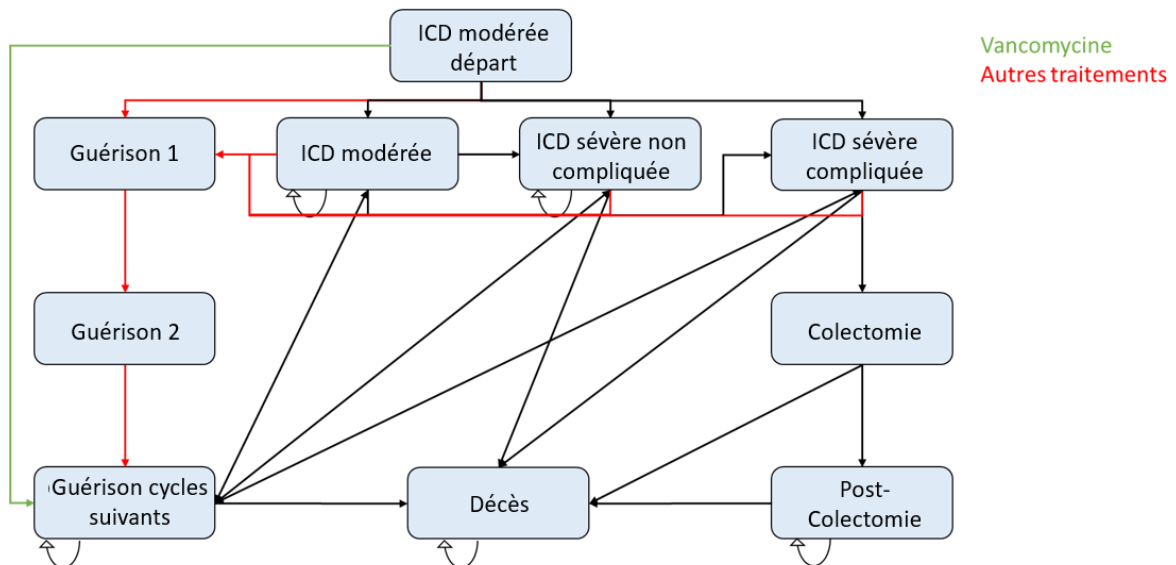


Figure 10. Structure du modèle de Markov utilisé

Le patient simulé au début du modèle était un adulte âgé de 75 ans avec une seconde récurrence d'infection à *Clostridium Difficile* modérée. Selon les recommandations européennes (15), les premières lignes de traitements pour ces patients étaient : Vancomycine en régime dégressif, Fidaxomicine, transplantation de microbiote fécal par coloscopie, transplantation de microbiote fécal par infusion naso-duodénale et transplantation de microbiote fécal par enema.

Si la première ligne de traitement était un succès, le patient passait dans un état de santé « Guéri ». En cas d'échec du traitement, les patients étaient répartis entre les états « infection à *Clostridium Difficile* modérée », « infection à *Clostridium Difficile* sévère non compliquée » ou « infection à *Clostridium Difficile* sévère compliquée ».

Les patients guéris étaient susceptibles d'avoir une rechute. La durée entre le traitement et la rechute différait entre le traitement par vancomycine (10 jours : 1 cycle) et les autres traitements (environ 30 jours : 3 cycles). Pour prendre en compte ces différences, 3 états « Guéri » sont présents dans le modèle avec un effet tunnel. Les patients avec le traitement par vancomycine arrivent directement dans le troisième état de guérison et peuvent rechuter dès le cycle suivant. Les patients avec les autres lignes de traitements arrivent dans le premier état de guérison et doivent donc passer par les 3 états tunnels avant de pouvoir rechuter.

Les patients en échec de traitement ont la possibilité d'avoir une seconde cure de leur traitement. Les patients dans l'état « infection à *Clostridium Difficile* modérée » peuvent passer dans un état de guérison, rester avec une infection à *Clostridium Difficile* modérée, se compliquer ou décéder. Les patients dans l'état « infection à *Clostridium Difficile* sévère non compliquée » peuvent guérir, rester dans un état d'infection à *Clostridium Difficile* non compliquée ou décéder.

Les patients dans l'état « infection à *Clostridium Difficile* sévère compliquée » auront toujours un traitement par Métronidazole IV + Vancomycine. Ils peuvent guérir, ou partir vers une colectomie en cas de d'échec. Les patients subissant une colectomie peuvent décéder ou passer dans un état post-colectomie.

En cas d'échec de la seconde cure de traitement, tous les patients des états « infection à *Clostridium Difficile* modérée » et « infection à *Clostridium Difficile* sévère non compliquée » seront traités par Vancomycine pour les cures suivantes.

3.2.1 Paramètres du modèle de Markov

3.2.1.1 Probabilités

Les données utilisées dans le modèle sont celles de l'article de Baro (Figure 11).

Les données sur la stratégie par Vancomycine provenaient d'essais contrôlés randomisés. Pour la Fidaxomicine, les données proviennent de cohortes rétrospectives et d'études de cas. Les données pour les stratégies de transplantation de microbiote fécal sont issues de deux essais contrôlés randomisés.

Les probabilités de guérison sont considérées comme identiques entre les patients « ICD modérée » et « ICD sévère non compliquée ». Dans le cas des patients « ICD sévère compliquée », la probabilité de guérison était considérée comme le complémentaire de la probabilité de colectomie.

Dans les états de guérison et post-colectomie, la probabilité de décès était celle de la population générale. Dans les états « ICD modérée » et « ICD sévère non compliquée », la probabilité de décès était celle lié à l'état de patient plus la mortalité liée au traitement dans le cas des stratégies de transplantation de microbiote fécal par coloscopie et de transplantation de microbiote fécal par infusion naso-duodénale.

Variable	Valeur du cas de base	Intervalle
Probabilités		
Vancomycine orale en schéma dégressif - guérison	0.771	0.652–0.890
Vancomycine orale en schéma dégressif - rechute	0.568	0.408–0.727
Fidaxomicine - guérison	0.812	0.719–0.904
Fidaxomicine - rechute	0.211	0.105–0.316
TMF par colonoscopie - guérison	0.894	0.852–0.937

TMF par colonoscopie - rechute	0.022	0.001–0.043
TMF colonoscopie après seconde TMF - guérison	0.563	0.319–0.806
TMF par infusion duodénale - guérison	0.795	0.723–0.867
TMF par infusion duodénale - rechute	0.021	0.000–0.049
TMF par infusion duodénale après seconde TMF - rechute	0.750	0.326–1.174
TMF par enema - guérison	0.833	0.712–0.955
TMF par enema - rechute	0.000	0.000–0.000
TMF par enema après seconde TMF - guérison	0.500	0.100–0.900
ICD sévère non compliquée	0.180	0.115–0.246
ICD sévère compliquée	0.012	0.011–0.013
Colectomie	0.318	0.293–0.344
Mortalité post-colectomie	0.407	0.350–0.463
Mortalité après TMF colonoscopie	0.0003	0.0002–0.0003
Mortalité après TMF infusion duodénale	0.0002	0.000–0.0004
Mortalité après ICD modérée	0.007	0.002–0.012
Mortalité après ICD sévère non compliquée	0.339	0.221–0.457
Coûts (€)		
Vancomycine PO en régime dégressif	58	non varié
Fidaxomicine (200 mg x 2, 10 jours)	1416	non varié
Vancomycine PO (500 mg x 4, 10 jours)	50	non varié
Metronidazole IV (500 mg x 3, 10 jours)	11	non varié
Consultation externe	43	non varié
Examens sur le donneur et l'échantillon TMF	825	non varié
Préparation du transplant et traçabilité des échantillons	154	non varié
Vancomycine PO (500 mg x 4, 4 jours) avant la TMF	20	non varié
TMF par coloscopie	289	non varié
TMF par infusion duodénale	76	non varié
TMF par enema	5	non varié
Consultation de suivi	86	non varié
Coût moyen d'hospitalisation d'une ICD modérée	2190	2099–2280

Coût moyen d'hospitalisation d'une ICD sévère	8412	7725–9098
Colectomie	719	non varié
Effets indésirables de la TMF par coloscopie	283	non varié
Effets indésirables de la TMF par infusion duodénale	229	non varié
Utilités		
ICD sévère (complicé ou non complicé)	0.600	0.505–0.695
ICD modérée	0.782	0.628–0.936
Post-colectomie	0.536	0.382–0.690
Guéri	1	
Décès	0	

Figure 11. Paramètres du modèle de Markov

3.2.1.2 Coûts

Les coûts, en euros (2016), sont présentés Figure 7.

Les prix des traitements sont les prix négociés par la centrale d'achat du secteur hospitalier public. Les prix des examens réalisés sur le donneur sont issus de la classification NABM. Les coûts du matériel, des procédures de transplantation de microbiote fécal sont issus des données du Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille.

Pour les stratégies de transplantation de microbiote fécal, le coût d'une cure de traitement regroupait le coût de la visite et du prélèvement sur le donneur, la préparation du transplant et l'administration (coloscopie, infusion naso-duodénale ou enema).

Pour les patients dans les états « ICD sévère non compliquée », « ICD sévère compliquée » et « colectomie », le coût du traitement était associé au coût d'une hospitalisation. Pour les patients « ICD modérée », le coût du traitement était associé au coût d'une visite ambulatoire de suivi.

Le coût du traitement des patients « ICD sévère compliquée » regroupe le coût de la Vancomycine et du Métronidazole IV.

3.2.1.3 Utilités

Les utilités pour les patients atteints d'une infection à *Clostridium Difficile* ne sont pas présentes dans la littérature. Les utilités sont donc dérivées de celles des diarrhées non infectieuses mesurées par l'EQ-5D. Les utilités utilisées sont présentées Figure 12.

Etats	Coûts	Utilités
ICD modéré départ	Coût traitement + coût visite	Utilité ICD modéré
Guérison 1	0	1
Guérison 2	0	1
Guérison cycles suivants	0	1
ICD modérée	Coût traitement + coût visite	Utilité ICD modérée
ICD sévère	Coût traitement + coût hospitalisation	Utilité ICD sévère
ICD modéré Vancomycine	Coût Vancomycine + coût visite	Utilité ICD modérée
ICD sévère Vancomycine	Coût Vancomycine + coût hospitalisation	Utilité ICD sévère
ICD sévère compliquée	Coût Vancomycine PO + Metronidazole + coût hospitalisation	Utilité ICD sévère
Colectomie	Coût colectomie + coût hospitalisation	Utilité post colectomie
Post colectomie	0	Utilité post colectomie
Décès	0	0

Figure 12. Coûts et utilités utilisés dans le modèle de Markov

3.2.2 Sorties du modèle

Les résultats étaient présentés sous la forme de ratio différentiel coûts-résultat (RDCR) exprimant le coût par année de vie ajustée sur la qualité (QALY) pour les cinq stratégies étudiées.

Les analyses utilisant la moyenne de chaque paramètre (Tableau 13) montrent que la stratégie de transplantation de microbiote fécal par enema est la stratégie dominante : elle est moins coûteuse et plus efficace.

Stratégie	Coûts (€)	QALY	RDCR
Vancomycine	17041	0,5244	dominée
Fidaxomicine	11735	0,6293	dominée
TMF par coloscopie	3094	0,6697	dominée
TMF par infusion naso duodénale	2837	0,6748	dominée
TMF par énéma	1254	0,6835	dominante

Tableau 13. Résultats du modèle de Markov à 3 ans

La figure 14 montre la répartition de la cohorte entre les états en fonction du temps.

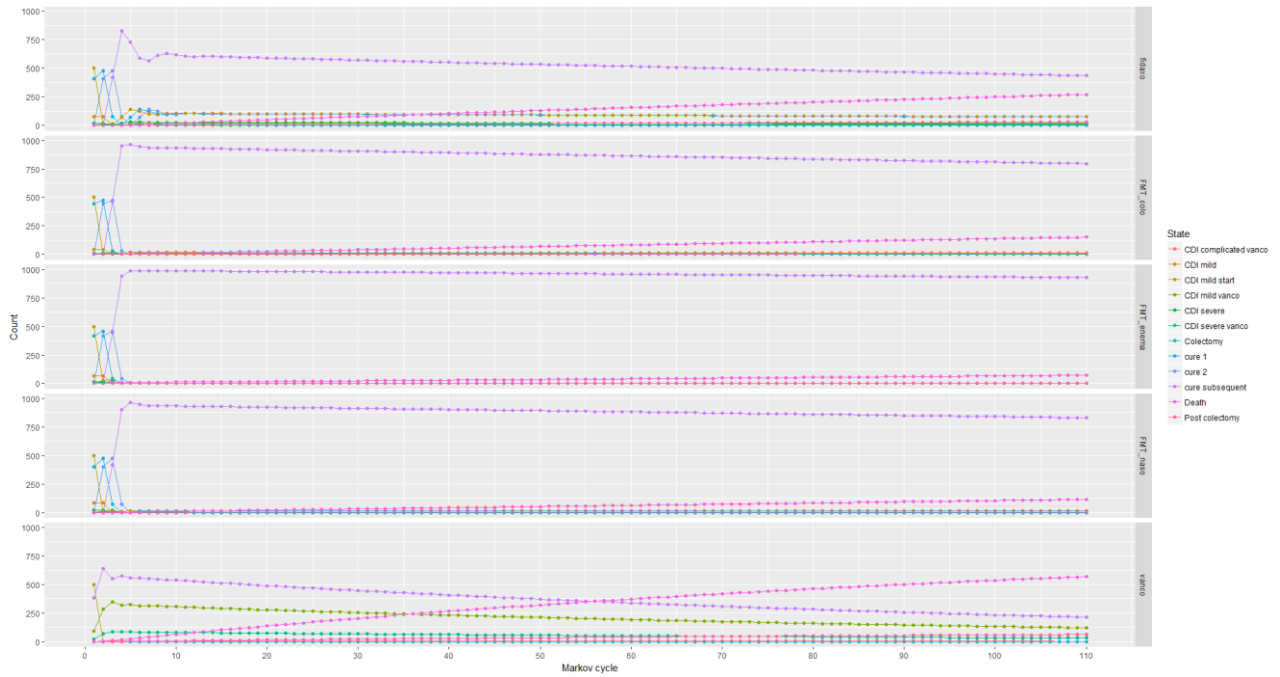


Figure 14. Répartition de la cohorte entre les différents états en fonction du temps : 3 ans

4 Discussion

La revue de littérature nous informe que seulement huit études médico-économiques abordent le traitement de la récurrence d'infection à *Clostridium Difficile* en comparaison aux études médico-économiques sur d'autres traitements, par exemple les nouvelles thérapies anti-cancéreuses ou la dialyse rénale. On peut expliquer cet intérêt relatif par les enjeux financiers liés aux différents traitements évalués.

Les évaluations médico-économiques sélectionnées pour notre travail étaient de bonne qualité. Les critères les plus importants de la méthode *CHEERS* (35) (description du modèle, des sources utilisées et réalisation d'analyses de sensibilité) étaient présents dans toutes les études. Bien que systématiquement issus de bases de données locales et publiques, la méthode d'évaluation des coûts n'était pas systématiquement alignée avec la perspective. Dans la mesure du possible, tous les auteurs ont utilisé des études avec un fort niveau de preuve scientifique. Cependant on constate que les références utilisées pour l'efficacité, les coûts et les utilités étaient le plus souvent différentes. La méthodologie de sélection des articles, qui aurait pu nous aider à comprendre cette disparité de références, n'était malheureusement pas justifiée. Cependant certaines informations indispensables à la réalisation des modèles étaient manquantes (par ex. nombre de cycles modélisés dans l'étude Merlo, taux d'actualisation non mentionné dans l'étude Konijeti).

Il est important de garder à l'esprit que les stratégies thérapeutiques comparées sont différentes selon les études. Les stratégies thérapeutiques comparées par Baro (34), issues des recommandations de l'*ESCMID* (20), prennent en compte la transplantation de microbiote fécal qui est pratiquée dans un nombre de centres restreints en France

et donc n'est accessible pour tous les patients français. L'absence d'homogénéisation des stratégies thérapeutiques comparées limite la puissance des résultats, notamment le RDCR favorable à la transplantation de microbiote fécal. La comparabilité des études semble être également limitée par la différence entre les schémas thérapeutiques comparés (par ex. Vancomycine PO prescrite entre 10 et 14 jours, Métronidazole PO prescrite entre 10 et 14 jours) et une pratique clinique de la transplantation de microbiote fécale encore peu homogène. Les premières recommandations de pratique clinique datent de 2017 (15), bien après la réalisation des études ayant servi de référence aux évaluations médico-économiques discutées dans ce travail.

En revanche, on peut également imaginer que la création d'un tarif dédié à la transplantation de microbiote fécal en France augmentera son coût et remettra donc en cause la robustesse de nos résultats. Il sera donc nécessaire de réaliser une analyse de sensibilité sur le coût de la transplantation de microbiote fécal.

La revue de la littérature nous informe qu'un modèle de Markov est utilisé dans 3 études et un arbre de décision est utilisé dans 5 études pour comparer les stratégies thérapeutiques de prise en charge de la récurrence d'infection à *Clostridium Difficile*. (39,40,43). On ne remarque pas de tendance particulière entre l'année de rédaction des études à l'aide d'un modèle de Markov et celles réalisées à l'aide d'un arbre de décision.

Malgré l'utilisation de références différentes, les deux études réalisées à l'aide d'un modèle de Markov concluent à un meilleur rapport coût-efficacité de la transplantation de microbiote fécale par rapport aux autres stratégies thérapeutiques. L'étude Merlo(43) conclue à un gain d'efficacité de 1,2 QALY et une diminution du coût de

2743€ de la transplantation de microbiote fécal (tout mode d'administration) versus Vancomycine. L'étude Lapointe-Shaw(39) conclue à un gain d'efficacité de 0,31 QALY et une diminution des coûts de 95€. On remarque que la transplantation de microbiote fécal a un rapport différentiel coût-résultats (RDCR) plus bas dans les différentes études utilisant un modèle de Markov (39,43) que celles utilisant des arbres de décision(34,44,45).

Les conclusions de ces différents modèles, tous en faveur de la transplantation de microbiote fécal, renforcent la confiance que l'on peut avoir dans ces résultats.

Cependant la réalisation d'un modèle de Markov à partir de données françaises restait intéressante car le système de santé et les coûts sont différents de ceux ou les modèles de Markov ont été réalisés (Australie, Ecosse et Canada).

Le modèle de Markov nous permet d'avoir un horizon de temps plus long que les arbres de décision, et donc de modéliser plus de récurrences d'infection à *Clostridium Difficile*. L'analyse médico-économique des différents traitements est donc plus précise car les coûts des récurrences non modélisées dans les arbres de décision peuvent être pris en compte. Malheureusement aucun auteur ne justifie l'utilisation de l'arbre de décision par rapport au modèle de Markov mais on peut supposer que l'arbre de décision est plus adapté à cette pathologie aigüe ayant des impacts de santé et de coûts à court-terme.

L'impact du choix du modèle sur les résultats peut être illustré à partir du cas français. Les résultats issus de l'arbre de décision de Baro *et al* (34) peuvent être comparés à ceux obtenus avec le modèle de Markov développé dans ce travail. Les paramètres des modèles sont strictement identiques. Seule change la structure du modèle. Baro

et al (34) parviennent à la conclusion que trois modalités de traitement définissant la frontière d'efficience : la vancomycine, la transplantation de microbiote fécal par enema et la transplantation de microbiote fécal par coloscopie. La Vancomycine est moins efficace mais moins coûteuse que la transplantation de microbiote fécal. Les RDCR associés à la transplantation de microbiote fécal par enema (par rapport à la Vancomycine) et à la transplantation de microbiote fécal par coloscopie (par rapport à la transplantation de microbiote fécal par enema) sont respectivement de 18032€ et 73653€. Les conclusions sont différentes en passant à un modèle de Markov. La Vancomycine est alors strictement dominée dès lors que les multiples récurrences sont prises en considération. Elle devient moins efficace et plus coûteuse que la transplantation de microbiote fécal. Du fait d'une plus forte probabilité de récurrence associée à la transplantation de microbiote fécal par coloscopie, cette stratégie devient elle aussi dominée par la transplantation de microbiote fécal par enema.

La limite principale et la plus importante pour la réalisation d'un modèle de Markov intégrant plusieurs récurrences d'infection à *Clostridium Difficile* est que la probabilité de récurrence reste stable dans le modèle de Markov au cours du temps alors que l'histoire clinique de la maladie prouve que le risque de récurrence augmente au fur et à mesure des récurrences (1). Rappelons que le modèle de Markov est un modèle sans mémoire. La prise en compte d'un risque de récurrence croissant avec le nombre de récurrences est possible dans ce type de modèle en multipliant le nombre des états et donc, la complexité du modèle. Une autre hypothèse des modèles de Markov doit être relâchée, celle de l'homogénéité de la population. La littérature médicale décrit plusieurs groupes de patients à risque de récurrence d'infection à *Clostridium Difficile* parmi lesquels un âge supérieur à 75 ans, des comorbidités importantes

(immunodépression, cirrhose, défaillance chronique d'organe), poursuite d'une antibiothérapie responsable d'infection à *Clostridium Difficile* et un antécédent d'infection à *Clostridium Difficile* (non lié à la récurrence actuelle). Il est toujours possible de stratifier la population au regard de ces facteurs de risque et de construire un modèle de Markov spécifique pour chaque strate de population. Mais l'hétérogénéité de la population introduit un facteur de complexification supplémentaire du modèle. La dernière limite importante à l'usage d'un modèle de Markov dans cette indication concerne le choix du pas de temps. La définition de la récurrence varie en fonction de la stratégie thérapeutique choisie. La récurrence était définie comme un nouvel épisode d'infection à *Clostridium Difficile* 10 jours après le traitement par Vancomycine en régime dégressif, 31 jours après la Fidaxomicine et 32 jours après la transplantation de microbiote fécal. Il est donc difficile de définir le pas de temps du modèle sauf à introduire des états-tunnels. Ce qui rend le modèle plus complexe encore.

Au regard des éléments de complexité mentionnés ci-dessus, il apparaît qu'un modèle de micro-simulation ou à événements discrets serait plus adapté pour la modélisation des récurrences d'infection à *Clostridium Difficile* et de leur traitement. Ce type de modélisation n'exige pas de discrétiser le temps a priori, prend en compte les caractéristiques de patients et peut garder la mémoire la survenue des événements intercurrents par ajustement des caractéristiques des patients. Aucun modèle de ce type n'a été retrouvé dans la revue de littérature. Il est vrai que l'usage de ce type de modèles se développe depuis peu dans le domaine de l'évaluation médico-économique.

Bibliographie

1. McFarland LV. Emerging therapies for *Clostridium difficile* infections. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2011 Sep;16(3):425–39.
2. Furuya-Kanamori L, Marquess J, Yakob L, Riley TV, Paterson DL, Foster NF, et al. Asymptomatic *Clostridium difficile* colonization: epidemiology and clinical implications. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2015 Dec [cited 2017 May 29];15(1). Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/15/516>
3. Fujimura KE, Slusher NA, Cabana MD, Lynch SV. Role of the gut microbiota in defining human health. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010 Apr;8(4):435–54.
4. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010 Mar 4;464(7285):59–65.
5. Gilca R, Hubert B, Fortin E, Gaulin C, Dionne M. Epidemiological patterns and hospital characteristics associated with increased incidence of *Clostridium difficile* infection in Quebec, Canada, 1998-2006. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010 Sep;31(9):939–47.
6. McDonald LC, Owings M, Jernigan DB. *Clostridium difficile* infection in patients discharged from US short-stay hospitals, 1996-2003. *Emerg Infect Dis*. 2006 Mar;12(3):409–15.
7. Eckert C, Coignard B, Hebert M, Tarnaud C, Tessier C, Lemire A, et al. Clinical and microbiological features of *Clostridium difficile* infections in France: the ICD-RAISIN 2009 national survey. *Med Mal Infect*. 2013 Feb;43(2):67–74.
8. Pépin J, Valiquette L, Alary M-E, Villemure P, Pelletier A, Forget K, et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 2004 Aug 31;171(5):466–72.
9. Keel K, Brazier JS, Post KW, Weese S, Songer JG. Prevalence of PCR ribotypes among *Clostridium difficile* isolates from pigs, calves, and other species. *J Clin Microbiol*. 2007 Jun;45(6):1963–4.
10. Bloomfield LE, Riley TV. Epidemiology and Risk Factors for Community-Associated *Clostridium difficile* Infection: A Narrative Review. *Infect Dis Ther*. 2016 Sep;5(3):231–51.
11. Kuijper EJ, Coignard B, Tüll P, ESCMID Study Group for *Clostridium difficile*, EU Member States, European Centre for Disease Prevention and Control. Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2006 Oct;12 Suppl 6:2–18.
12. Le Monnier A, Duburcq A, Zahar J-R, Corvec S, Guillard T, Cattoir V, et al. Hospital cost of *Clostridium difficile* infection including the contribution of recurrences in French acute-care hospitals. *J Hosp Infect*. 2015 Oct;91(2):117–22.

13. Kelly CP, LaMont JT. Clostridium difficile--more difficult than ever. *N Engl J Med*. 2008 Oct 30;359(18):1932–40.
14. Lagier J-C. Gut microbiota and Clostridium difficile infections. *Hum Microbiome J*. 2016 Dec;2:10–4.
15. Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, Rajilić-Stojanović M, Kump P, Satokari R, et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut*. 2017 Apr;66(4):569–80.
16. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, et al. Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Prevention of Clostridium difficile Infections. *Am J Gastroenterol*. 2013 Apr;108(4):478–98.
17. Kelly CP. Can we identify patients at high risk of recurrent Clostridium difficile infection? *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2012 Dec;18 Suppl 6:21–7.
18. Abou Chakra CN, Pepin J, Sirard S, Valiquette L. Risk factors for recurrence, complications and mortality in Clostridium difficile infection: a systematic review. *PLoS One*. 2014;9(6):e98400.
19. Cornely OA, Crook DW, Esposito R, Poirier A, Somero MS, Weiss K, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with Clostridium difficile in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2012 Apr;12(4):281–9.
20. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for Clostridium difficile infection. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2014 Mar;20 Suppl 2:1–26.
21. Barbut F, Richard A, Hamadi K, Chomette V, Burghoffer B, Petit JC. Epidemiology of recurrences or reinfections of Clostridium difficile-associated diarrhea. *J Clin Microbiol*. 2000 Jun;38(6):2386–8.
22. Eiseman B, Silen W, Bascom GS, Kauvar AJ. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery*. 1958 Nov;44(5):854–9.
23. Lee CH, Steiner T, Petrof EO, Smieja M, Roscoe D, Nematallah A, et al. Frozen vs Fresh Fecal Microbiota Transplantation and Clinical Resolution of Diarrhea in Patients With Recurrent Clostridium difficile Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 Jan 12;315(2):142–9.
24. Hamilton MJ, Weingarden AR, Unno T, Khoruts A, Sadowsky MJ. High-throughput DNA sequence analysis reveals stable engraftment of gut microbiota following transplantation of previously frozen fecal bacteria. *Gut Microbes*. 2013 Jan;4(2):125–35.
25. ANSM 2014. La transplantation de microbiote fécal et son encadrement dans les essais cliniques.
26. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile. *N Engl J Med*. 2013 Jan 31;368(5):407–15.


27. NICE (The National Institute for Health and Care Excellence). Updated guidance on the management and treatment of *Clostridium Difficile* infections.
28. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults: 2010 Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA).
29. Cohen NA, Livovsky DM, Yaakovovitch S, Ben Yehoyada M, Ben Ami R, Adler A, et al. A Retrospective Comparison of Fecal Microbial Transplantation Methods for Recurrent *Clostridium Difficile* Infection. *Isr Med Assoc J IMAJ*. 2016 Oct;18(10):594–9.
30. Bowles CJA, Leicester R, Romaya C, Swarbrick E, Williams CB, Epstein O. A prospective study of colonoscopy practice in the UK today: are we adequately prepared for national colorectal cancer screening tomorrow? *Gut*. 2004 Feb;53(2):277–83.
31. Youngster I, Sauk J, Pindar C, Wilson RG, Kaplan JL, Smith MB, et al. Fecal microbiota transplant for relapsing *Clostridium difficile* infection using a frozen inoculum from unrelated donors: a randomized, open-label, controlled pilot study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2014 Jun;58(11):1515–22.
32. Staley C, Hamilton MJ, Vaughn BP, Graiziger CT, Newman KM, Kabage AJ, et al. Successful Resolution of Recurrent *Clostridium difficile* Infection using Freeze-Dried, Encapsulated Fecal Microbiota; Pragmatic Cohort Study. *Am J Gastroenterol [Internet]*. 2017 Feb 14 [cited 2017 May 28]; Available from: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/ajg.2017.6>
33. Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR, Kelly C, Nathan R, Birch T, et al. Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *N Engl J Med*. 2017 Jan 26;376(4):305–17.
34. Baro E, Galperine T, Denies F, Lannoy D, Lenne X, Odou P, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Five Competing Strategies for the Management of Multiple Recurrent Community-Onset *Clostridium difficile* Infection in France. Green J, editor. *PLOS ONE*. 2017 Jan 19;12(1):e0170258.
35. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)-- explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2013 Apr;16(2):231–50.
36. Chevalier J, de Pouvourville G. Valuing EQ-5D using time trade-off in France. *Eur J Health Econ HEPAC Health Econ Prev Care*. 2013 Feb;14(1):57–66.
37. Costet N, Le Galès C, Buron C, Kinkor F, Mesbah M, Chwalow J, et al. French cross-cultural adaptation of the Health Utilities Index Mark 2 (HUI2) and 3 (HUI3) classification systems. *Clinical and Economic Working Groups. Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil*. 1998 Apr;7(3):245–56.
38. Sutton Andrew. Introduction to modelling.
39. Lapointe-Shaw L, Tran KL, Coyte PC, Hancock-Howard RL, Powis J, Poutanen SM, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Six Strategies to Treat Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *PloS One*. 2016;11(2):e0149521.

40. Nathwani D, Cornely OA, Van Engen AK, Odufowora-Sita O, Retsa P, Odeyemi IAO. Cost-effectiveness analysis of fidaxomicin versus vancomycin in *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother*. 2014 Nov 1;69(11):2901–12.
41. Bartsch SM, Umscheid CA, Fishman N, Lee BY. Is fidaxomicin worth the cost? An economic analysis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2013 Aug;57(4):555–61.
42. Stranges PM, Hutton DW, Collins CD. Cost-effectiveness analysis evaluating fidaxomicin versus oral vancomycin for the treatment of *Clostridium difficile* infection in the United States. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2013 Apr;16(2):297–304.
43. Merlo G, Graves N, Brain D, Connelly L. Economic Evaluation of Fecal Microbiota Transplantation for the Treatment of Recurrent *Clostridium Difficile* Infection in Australia. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016 Apr 4;
44. Varier RU, Biltaji E, Smith KJ, Roberts MS, Kyle Jensen M, LaFleur J, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2015 Apr;36(04):438–44.
45. Konijeti GG, Sauk J, Shrimel MG, Gupta M, Ananthkrishnan AN. Cost-effectiveness of Competing Strategies for Management of Recurrent *Clostridium difficile* Infection: A Decision Analysis. *Clin Infect Dis*. 2014 Jun 1;58(11):1507–14.
46. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010 May;31(5):431–55.
47. Guidance on Prevention and Control of *Clostridium difficile* Infection (CDI) in Care Settings in Scotland.
48. McFarland LV, Elmer GW, Surawicz CM. Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol*. 2002 Jul;97(7):1769–75.
49. Kassam Z, Hundal R, Marshall JK, Lee CH. Fecal transplant via retention enema for refractory or recurrent *Clostridium difficile* infection. *Arch Intern Med*. 2012 Jan 23;172(2):191–3.
50. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med*. 2011 Feb 3;364(5):422–31.
51. Mullane KM, Miller MA, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, Sears PS, et al. Efficacy of fidaxomicin versus vancomycin as therapy for *Clostridium difficile* infection in individuals taking concomitant antibiotics for other concurrent infections. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2011 Sep;53(5):440–7.
52. Cornely OA, Nathwani D, Ivanescu C, Odufowora-Sita O, Retsa P, Odeyemi IAO. Clinical efficacy of fidaxomicin compared with vancomycin and metronidazole in *Clostridium difficile* infections: a meta-analysis and indirect treatment comparison. *J Antimicrob Chemother*. 2014 Nov;69(11):2892–900.

Annexes

I. Questionnaire à destination du donneur lors de la visite de pré-sélection

Tableau 1 – Questionnaire de présélection (items spécifiques au don de selles)

INFORMATIONS	CRITERES DE NON INCLUSION ABSOLUE	CRITERES DE NON INCLUSION « RELATIVE » (à justifier)
Co-morbidités	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Donneur avec une pathologie chronique connue ▪ Antécédent de fièvre typhoïde ▪ Troubles digestifs (diarrhée aiguë ou chronique) dans les 3 mois précédant le don 	Donneurs avec antécédents familiaux : <ul style="list-style-type: none"> - MICI (lien de parenté) - maladies auto-immunes (lien de parenté) - cancer colique (lien de parenté et âge d'apparition)
Traitement médicamenteux	Donneur suivant un traitement curatif au long cours	Donneur traité par anti-infectieux au cours des 3 mois précédant le don ³
Voyages	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Séjour en zone intertropicale au cours des 3 mois précédant le don ▪ Résidence de plusieurs années en zone intertropicale ▪ Hospitalisations à l'étranger de plus de 24h dans les 12 derniers mois (y compris membres de l'entourage du donneur)¹ 	
Âge	Donneur mineur ²	Donneur âgé (>65 ans) ⁴
Statut pondéral	Non limitant mais 	Donneur avec IMC>30 ⁵

II. Questionnaire à destination du donneur lors de la visite de sélection

Tableau 2 – Questionnaire de sélection / Evènements depuis la visite de présélection

CRITERES DE NON INCLUSION	INCLUSION SUR LA BASE D'UNE APPRÉCIATION INDIVIDUELLE
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Episode de diarrhée (>3 selles molles à liquide /j) chez le donneur ou les membres de son entourage ▪ Situations à risque de contamination : <ul style="list-style-type: none"> - Voyage à l'étranger - Contact avec du sang humain (piercing, tatouage, piqûre, plaie, projection, soins dentaires...) - Comportement sexuel à risque - Présence de lésions anales (afin de limiter le risque de transmission du virus du papillome humain et des virus de l'herpès) 	<p>Recherche des évènements suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Consultation médicale (motif) ▪ Maladie contractée (laquelle, date et durée) ▪ Prise de médicaments (lesquels, date de la dernière prise)

III. Centres de référence en France



IV. Questionnaire EQ-5D-3L



Questionnaire sur la santé

Version française pour la France

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 douleur 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)

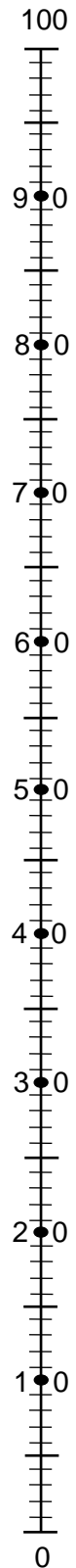
Je suis modérément anxieux(se) ou déprimé(e)

Je suis extrêmement anxieux(se) ou déprimé(e)

Meilleur état de santé imaginable

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.



Pire état de santé imaginable

AUTEUR : Nom : Schmidt

Prénom : Thomas

Date de Soutenance : Vendredi 20 Octobre

Titre de la Thèse : Analyse des études médico-économiques évaluant les stratégies thérapeutiques dans la récurrence d'infection à *Clostridium Difficile* en vue de la réalisation d'un modèle de Markov

Thèse - Médecine - Lille 2017

Cadre de classement : *Thèse de Doctorat*

DES + spécialité : *Médecine Générale*

Mots-clés : récurrence d'infection à *Clostridium Difficile* – Evaluation Médico-économique

Contexte : Les infections à *Clostridium Difficile* sont un problème de santé publique ayant des impacts importants sur les dépenses de santé. Le coût annuel des récurrences est d'environ 20,4 millions d'euros en France. L'objectif de cette étude était d'évaluer la possibilité de réaliser un modèle de Markov à partir des données de Baro *et al.* dans l'analyse coût-efficacité des traitements des récurrences d'infection à *Clostridium Difficile*.

Méthodes : La revue de la littérature sur PubMed a été réalisée le 15 juin 2017 sur les études médico-économiques comparant les traitements d'une récurrence d'infection à *Clostridium Difficile*. Les articles ont été analysés selon la méthode *CHEERS* (*Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards*). Un modèle de Markov a été réalisé à partir des données de l'étude Baro *et al.*

Résultats : Parmi les 57 articles identifiés, trois modèles de Markov et cinq arbres de décision ont été sélectionnés et analysés. La transplantation de microbiote fécal avait le meilleur rapport différentiel coût-résultat dans les deux modèles de Markov où elle était comparée. Un modèle de Markov simulant une cohorte de 1000 patients a été réalisé à partir des données d'efficacité, de coûts et d'utilité de l'étude Baro avec une durée de cycle de 10 jours et un horizon de temps de 3 ans. Le modèle de Markov confirmait le caractère dominant de la greffe fécale par enema par rapport aux autres stratégies dans le traitement de la seconde récurrence d'infection à *Clostridium Difficile*.

Conclusion : Les évaluations médico-économiques publiées sur le traitement de la récurrence d'infection à *Clostridium Difficile* étaient de bonne qualité, malgré leur nombre restreint. L'hétérogénéité des références pour l'efficacité, les coûts et les utilités au sein des évaluations médico-économiques limite la puissance des résultats. La limite principale du modèle de Markov intégrant plusieurs récurrences d'infection à *Clostridium Difficile* est que la probabilité de récurrence reste stable dans le modèle de Markov au cours du temps alors que l'histoire clinique de la maladie prouve que le risque de récurrence augmente au fur et à mesure des récurrences. En conclusion, la transplantation de microbiote fécale est la stratégie avec le meilleur rapport coût-efficacité dans les modèles de Markov. Cependant il apparaît qu'un modèle de micro-simulation ou à événements discrets serait plus adapté pour la modélisation des récurrences d'infection à *Clostridium Difficile* et de leur traitement.

Composition du Jury :

Président : Professeur Alain Duhamel

Assesseurs : Professeur Karine Faure, Benoit Dervaux, Docteur Matthieu Calafiore