

UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2022

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Les bioprothèses sont-elles coût/efficaces dans la prise en charge des éventrations complexes infectées ?
L'expérience du CHU de Lille**

Présentée et soutenue publiquement le 21 octobre 2022
à 16:00 au pôle formation

Par Léo Campos

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Philippe AMOUYEL

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Guillaume PIESSEN

Monsieur le Docteur Luc DAUCHET

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Benoit DERVAUX

Avertissement

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

Sigles

ACE	Analyse Coût-Efficacité
ACU	Analyse Coût-Utilité
CHU	Centres Hospitalo-Universitaires
DGF	Dotation Globale de Fonctionnement
DIM	Départements d'Information Médicale
EME	Evaluation Médico-Economique
ENC	Étude Nationale des Coûts
GHM	Groupe Homogène de Malade
GHS	Groupe Homogène de Séjour
HAS	Haute Autorité de Santé
INB	Bénéfice Net Incrémental
INSEE	Institut national de la statistique et des études économiques
ITT	Intention de Traiter
MICE	Imputation Multiple par Equations Chaînées
NGAP	Nomenclature Générale des Actes Professionnels
QALY	Nombre d'années de vie pondérées par la qualité
RDCR	Ratio Différentiel Coût/Résultat
SIMBIOSE	Soins de paroi versus implantation de bioprothèse dans les éventrations infectées

Sommaire

Avertissement	2
Sigles	3
Sommaire.....	4
Introduction	5
Matériel et méthodes	10
1 Choix structurants.....	10
2 Mesure des résultats de santé.....	11
2.1 Complications	11
2.2 Nombre d'années de vie pondérées par la qualité.....	12
3 Estimation et valorisation des ressources.....	14
4 Ratio Différentiel Coût-Résultat	17
5 Analyse de sensibilité	19
6 Analyses statistiques	19
Résultats	21
1 Caractéristiques de la population d'analyse.....	21
2 Résultats de santé : nombre de complications et qualité de vie	23
3 Coûts	29
4 Estimation du ratio différentiel coût-résultat (RDCR).....	33
5 Analyse de sensibilité	36
Discussion.....	39
Conclusion	44
Liste des tables	45
Liste des figures.....	46
Références.....	47
Annexes	50
Liste des Annexes.....	51

Introduction

La médecine basée sur les preuves, née dans les années 80-90 peut être définie comme “l'utilisation consciencieuse et judicieuse des meilleures données actuelles de la recherche clinique dans la prise en charge personnalisée de chaque patient” (1). Les pratiques chirurgicales innovantes ainsi que toutes les technologies de santé¹ doivent être évaluées selon des critères bien connus : qualité, sécurité, efficacité et efficience. L'objectif de l'évaluation est d'estimer les impacts positifs et négatifs de l'innovation pour les patients et le système de santé en vue de sa mise sur le marché ou de son adoption par les professionnels. Ainsi, seules les technologies de santé qui présentent une balance bénéfice-risque favorable ainsi qu'un rapport coût-efficacité convenable doivent être recommandées dans la pratique et prises en charge par la collectivité. En termes d'évaluation, le gold standard aujourd'hui est l'essai clinique randomisé contrôlé lorsqu'il est bien conduit. Il aura pour but de démontrer la supériorité d'une pratique médicale innovante par rapport à un standard de prise en charge sur le plan de l'efficacité. Il existe cependant des difficultés concernant ce type d'étude dans le cadre de la chirurgie. La prise en compte de l'expérience du chirurgien, des éventuels effets d'apprentissage, la difficulté de conduire les études en double aveugle, la difficulté d'évaluer la qualité de l'intervention, la taille souvent réduite de la population cible sont autant de difficultés souvent mentionnées dans la littérature (2). Malgré les difficultés énoncées précédemment, les essais cliniques en chirurgie se sont

¹ « technologie de la santé » fait référence aux produits pharmaceutiques (médicaments, y compris les produits biologiques), aux fournitures, à l'équipement et aux dispositifs médicaux ; aux actes médicaux et chirurgicaux ; aux programmes de santé publique et aux systèmes d'assistance ; aux systèmes de gestion et d'organisation utilisés dans la prévention, le dépistage, le diagnostic, le traitement et la rééducation.

multipliés au cours de la dernière décennie (3). Notre système de santé a des ressources limitées. Pour assurer son équilibre, des choix doivent être faits dans l'allocation des ressources. L'évaluation de l'efficience ("the fourth hurdle") est promue depuis 2008 dans le modèle d'évaluation des technologies de santé en France. Le but est de mettre en perspective les ressources consommées avec les résultats de santé obtenus pour chaque option évaluée (le ratio coût-efficacité) (4). L'évaluation de l'efficience vise à estimer le coût d'opportunité (ou coût de renoncement). Il s'agit d'évaluer la pertinence des ressources utilisées dans l'innovation par rapport à un investissement dans une autre technologie de santé (5). L'estimation du rapport coût-efficacité est la base de l'évaluation médico-économique, il peut être estimé de différentes manières : sur la base d'une modélisation à partir d'une méta analyse de données d'efficacité et de coût publiées ou être adossé à un essai clinique (en tant qu'objectif primaire mais le plus souvent secondaire). Dans le second cas des précautions méthodologiques sont de mise. En effet, les essais cliniques contrôlés randomisés garantissent la validité interne (l'effet mesuré est strictement attribuable à l'intervention évaluée), mais la finalité de l'évaluation médico-économique (allouer les ressources au sein du système de santé) demande de porter une attention particulière à la validité externe (mesure dans laquelle les résultats d'une étude peuvent être généralisés ou extrapolés à une population plus large) afin de mesurer l'efficacité réelle ("effectiveness") et non théorique ("efficacy") au sein de la population-cible de l'étude (6). Des recommandations ont été éditées par the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) (7) concernant le design de l'étude, la sélection et le management des données, la mesure des critères de jugement, afin de standardiser les évaluations économiques, réduire les biais et

augmenter la validité externe. Ainsi, une évaluation économique a une meilleure valeur informative pour le décideur public lorsqu'elle est adossée à un essai pragmatique plutôt qu'à un essai explicatif.

L'étude SIMBIOSE (« Soins de paroi versus IMplantation de BIOprothèse danS les Eventrations infectées ») est un essai prospectif randomisé multicentrique de phase III qui évalue deux prises en charge des éventrations infectées : soins de paroi usuels versus pose d'une bioprothèse pour les patients porteurs d'une éventration avec infection active de grade 4 [NCT01594450]. L'hypothèse testée dans l'essai est que l'utilisation d'une bioprothèse permet de réduire la morbidité postopératoire en permettant le traitement simultané de l'infection et de l'éventration. Les chirurgiens ont le choix de la bioprothèse utilisée dans le traitement expérimental parmi celles possédant le marquage CE en France. La pose de la bioprothèse s'effectue en un ou deux temps chirurgicaux. Une stratification entre les prothèses réticulées et non réticulées a été prévue pour repérer une éventuelle différence d'efficacité. Les soins de paroi habituels selon les pratiques habituelles des centres servent de comparateur. Les prises en charge complémentaires sont listées dans le protocole et laissées à l'appréciation des équipes médicales selon l'état des patients. La chirurgie a lieu au maximum 30 jours après la randomisation (V0). Le suivi des patients est de 3 ans et 6 visites auront lieu aux temps J45 (V2), M3 (V3), M6 (V4), M12 (V5), M24 (V6) et M36 (V7). Le critère de jugement principal est la proportion de patients ayant au moins une complication postopératoire à 6 mois de type infectieuse (abcès, hématome, sérome...) ou aponévrotique (éventration, éviscération). L'évaluation du critère de jugement principal se fait en aveugle. Les principaux objectifs secondaires de l'étude sont : le pourcentage de patients présentant une infection de paroi à J45, M3 et M12 ; le pourcentage de patients présentant une

récidive d'éventration à M12, M24 et M36 ; les douleurs postopératoires à J45, M3, M6, M12, M24 et M36 ; la qualité de vie (EQ5D, SF12v2 et CCS²) à J45, M3, M6, M12, M24 et M36 ; le temps à guérison (disparition de tout signe d'infection et d'éventration) ; le pourcentage de patients ayant eu recours à un geste chirurgical pariétal pour infection ou éventration au-delà de 6 mois et nombre d'interventions. Toutes les analyses seront faites en intention de traiter (ITT). En cas de supériorité à 6 mois du bras expérimental et pour des raisons éthiques, les patients du bras de contrôle peuvent se voir bénéficier d'une bioprothèse hors essai. Un avis favorable a été émis le 14 février 2012 par le comité de protection des personnes Nord-Ouest IV. Tous les patients ont signé un formulaire de consentement libre et éclairé avant leur inclusion dans l'étude. De mai 2012 à mars 2019, 110 patients répartis sur 37 centres hospitalo-universitaires (CHU) ont été inclus dans l'étude. Du fait de la rareté et de la lourdeur médicale des patients porteurs d'une éventration infectée de grade 4, la prise en charge est effectuée presque exclusivement dans les CHU à un rythme assez lent (2-3 patients par an et par centre). Au vu du caractère pragmatique de l'essai SIMBIOSE (Cf. grille d'évaluation PRECIS-2 (8)), une évaluation économique est prévue par le protocole parmi les objectifs secondaires.

L'objectif de ce travail de thèse est de réaliser l'évaluation économique de l'étude SIMBIOSE (9). La récupération des données des différents centres permettant la valorisation des séjours hospitaliers est en cours au moment de la rédaction de ce manuscrit. L'évaluation portera donc sur les patients du service du Professeur Piessen du CHU de Lille (21 patients au total, 10 dans le bras expérimental et 11 dans le bras contrôle). Cependant toutes les analyses effectuées dans ce travail pourront être appliquées à l'ensemble des données de l'étude

² Carolinas Comfort Scale

lorsqu'elles seront disponibles. Nous présenterons les travaux effectués pour cette thèse selon un plan classique en quatre parties. La première partie décrit les méthodes utilisées pour l'évaluation. La deuxième partie expose les principaux résultats. Ces résultats sont ensuite discutés dans la troisième partie et la quatrième conclut.

Matériel et méthodes

1 Choix structurants

L'objectif est de comparer deux prises en charge des éventrations infectées : soins de paroi versus bioprothèse pour les patients porteurs d'une éventration avec infection active de grade 4 de moins de 20 cm dans les deux plus grands axes évoluant depuis au moins 15 jours, âgés de plus de 18 ans, ayant un IMC inférieur à 40.

L'analyse économique adossée à l'étude SIMBIOSE a été réalisée en suivant les recommandations du guide 2020 des choix méthodologiques pour l'évaluation économique édictées par la Haute Autorité de Santé (HAS) (10). L'évaluation économique consiste en une analyse coût-efficacité et une analyse coût-utilité. Dans la première, le critère d'efficacité est un critère clinique, il correspond au nombre de complications postopératoires évitées. Dans la deuxième, le critère d'efficacité est le nombre d'années de vie pondérées par la qualité (QALY). Pour les deux analyses la méthode de calcul des coûts est la même. Les analyses sont effectuées pour deux horizons temporels : 6 mois, date de mesure du critère de jugement principal et 36 mois, date de fin de suivi des patients. Les analyses sont faites dans la perspective du système de santé (ensemble des payeurs) en prenant en compte les coûts directs médicaux ayant un lien avec la pathologie traitée (hospitalisations, soins ambulatoires, consultations médicales et soins infirmiers). Les coûts directs non médicaux (ex. les transports sanitaires) et les coûts indirects (pertes de production ou de productivité liées à l'absentéisme, au présentéisme ou à la mortalité

prématurée) ne sont pas considérés. S'agissant de revenus de transfert, les indemnités journalières pour arrêt de travail versées par la Sécurité Sociale ne sont pas non plus intégrées au calcul. Les coûts et les résultats de santé n'ont pas été actualisés.

2 Mesure des résultats de santé

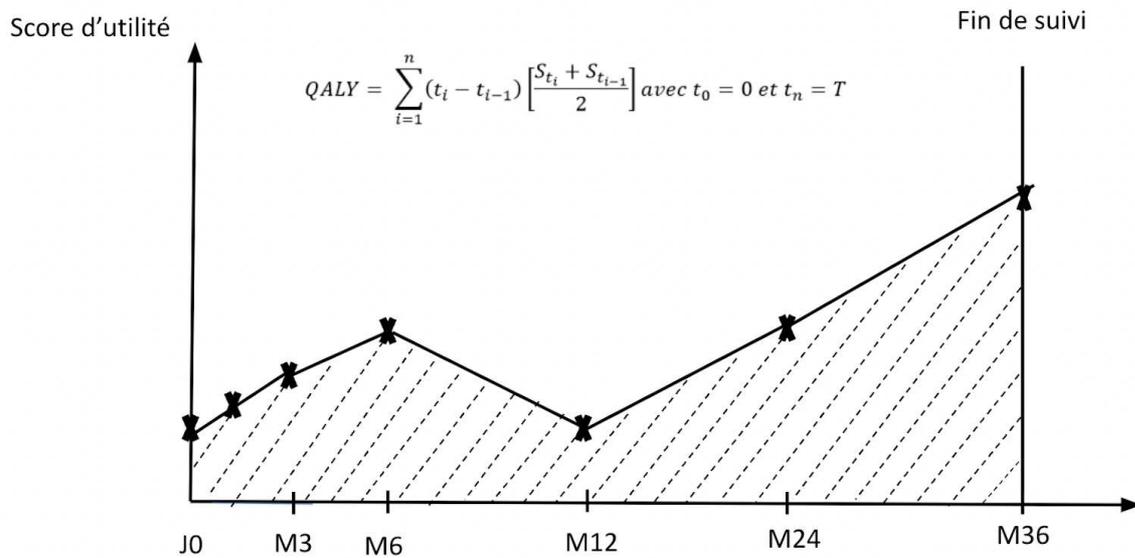
2.1 Complications

Les complications postopératoires sont décrites selon leur nature. Pour les complications locales, on distingue : les complications superficielles sus-aponévrotiques (hématome, sérome, abcès ou désunion cutanée), les complications superficielles aponévrotiques (éviscération, éventration, hématome de paroi, abcès de paroi ou infection de prothèse) et les complications profondes (fistule entéro-cutanée, abcès intra abdominal, péritonite ou occlusion). Pour les complications générales, on distingue les complications respiratoires (pneumonie et syndrome de détresse respiratoire), les complications cardiaques (infarctus du myocarde, décompensation cardiaque ou arythmie), les maladies thromboemboliques (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire), le sepsis et les réactions immuno-allergiques. Le nombre de complications par bras peut être calculé de deux manières différentes : en incidence instantanée à une date donnée (ex. à V4) ou en incidence cumulée au cours d'une période définie (ex. entre V0 et V4). D'un point de vue de l'évaluation économique, le critère le plus pertinent est le nombre cumulé de complications survenues sur les deux horizons temporels.

2.2 Nombre d'années de vie pondérées par la qualité

Le questionnaire EQ5D-5L™ est utilisé pour mesurer la qualité de vie à chaque temps de visite de l'étude. C'est le questionnaire générique le plus utilisé pour mesurer les années de vie pondérées par la qualité (11). Cinq dimensions de la qualité de vie y sont représentées : la mobilité, l'autonomie, l'impact sur les activités courantes, la douleur et l'inconfort, l'anxiété et la dépression. Chaque dimension est mesurée sur 5 niveaux (de "pas de problèmes" à "problèmes extrêmes") et permet de mesurer 3125 états de santé. Chacun des états de santé peut ensuite être converti en score d'utilité (12). Le score d'utilité associé à chaque état de santé est obtenu en interrogeant un sous-échantillon de la population française (n=1048) sur l'arbitrage accepté entre longévité et qualité de vie à l'aide d'une approche expérimentale hybride combinant deux approches : l'arbitrage-temps (Time Trade-Off (TTO) en anglais) et la méthode des choix discrets (Discrete Choice Experiment (DCE) en anglais) (13). Le score d'utilité varie sur un indice compris entre 0 et 1, où 0 représente un état équivalent à la mort et 1 représente un état de qualité de vie parfaite. Le score associé à un état jugé pire que la mort est négatif (14). Le nombre d'années de vie pondérées par la qualité (QALY) est calculé à partir des scores d'utilité estimés pour chaque visite en tenant compte de la durée entre les visites, c'est-à-dire en calculant l'aire sous la courbe (Cf. Figure 1). Le nombre d'années de vie pondérées par la qualité est calculé pour chaque horizon temporel de l'étude. A noter que le nombre d'années de vie pondérées par la qualité est, par construction, borné à 0,5 pour un horizon temporel à 6 mois et à 3 pour un horizon temporel de 36 mois.

Figure 1 : Méthode de calcul du nombre d'années de vie pondérées par la qualité



Le questionnaire SF12v2™ est un questionnaire générique à 8 dimensions : activité physique, limitations dues à l'état physique, douleurs physiques, santé perçue, vie et relations avec les autres, santé psychique, limitations dues à l'état psychique et vitalité. Il vient compléter l'analyse de qualité de vie des patients réalisée à partir de l'EQ-5D-5L. Il permet de calculer un score composite de santé physique (PCS) et un score composite de santé mentale (MCS) dont les valeurs sont comprises entre 0 et 100 avec 50, la moyenne en population générale. La différence minimale cliniquement pertinente pour le SF12v2 a été estimée entre 4 et 7 (15). La relation statistique entre les réponses au SF12v2 et celles de l'EQ-5D-3L a été analysée par Quang et al. (16) à partir d'un modèle multinomial sur un échantillon représentatif de la population américaine auprès duquel les deux questionnaires ont été passés simultanément. Cette fonction dite de « mapping » peut être utilisée pour convertir les réponses au SF12v2 en scores d'utilité. Ces nouveaux scores d'utilités sont utilisés en analyse de sensibilité. Pour rappel, la HAS ne recommande pas les fonctions de mapping pour le calcul des scores d'utilité en analyse de référence.

D'autant que la fonction de mapping retenue a été estimée sur une population présentant des caractéristiques très différentes de celles de notre population d'analyse.

Les données manquantes sont fréquentes pour la qualité de vie. La méthode d'imputation multiple par équations chaînées (méthode MICE) attribue pour chaque variable un modèle d'imputation (ici, par appariement) en fonction des autres variables dans le modèle. Il s'agit d'une méthode itérative, les données manquantes sont imputées à chaque itération en fonction des résultats de l'itération précédente. Plusieurs jeux de données sont simulés (ici 25, au regard du pourcentage de données manquantes pour l'EQ-5D-5L), puis agrégés (règles de Rubin). La méthode MICE a été utilisée sous l'hypothèse que la censure est non informative (processus MCAR (pour manquante complètement au hasard) ou MAR (manquante au hasard)) (17). Pour l'imputation multiple, les observations des 110 patients de l'essai SIMBIOSE ont été utilisées. Sur l'ensemble des données de l'essai, les données manquantes ne sont pas plus nombreuses dans le bras expérimental que dans le bras contrôle et ne dépendent pas des caractéristiques des patients à l'inclusion.

3 Estimation et valorisation des ressources

Les ressources consommées (hospitalisations, consultations, soins infirmiers) sont comptabilisées dans le cahier d'observation. Pour parvenir à estimer les coûts, il faut affecter une valeur unitaire à chaque ressource. Pour les hospitalisations, les Départements d'Information Médicale (DIM) des centres investigateurs ont été contactés afin de récupérer les informations nécessaires à la valorisation des séjours hospitaliers. Le Groupe Homogène de Malade (GHM), la durée de séjour, les forfaits

pour les passages en lits « chauds » (réanimation, soins intensifs et surveillance continue) sont renseignés de cette manière.

Deux approches ont été successivement adoptées pour valoriser les séjours hospitaliers : l'approche par les tarifs versés par l'assurance-maladie aux établissements hospitaliers pour chaque séjour dans le cadre de la T2A en analyse principale et l'approche par les coûts de production à partir des données de l'Étude Nationale des Coûts (ENC) selon la méthode du GHM modifié en analyse de sensibilité. Les variables d'ajustement du coût du séjour sont identiques dans les deux approches : la durée du séjour, la durée du passage en réanimation, le coût des bioprothèses. Dans l'approche par les coûts de production, dans la mesure où la pose d'une bioprothèse est de nature à modifier la durée de l'intervention chirurgicale par rapport aux soins de paroi usuels, il est aussi tenu compte de la durée de la chirurgie et de l'anesthésie pour moduler le coût d'occupation du bloc.

Si les variables d'ajustement sont les mêmes, les méthodes de valorisation sont différentes. Concernant la durée de séjour, le coût du séjour est ajusté en fonction de la borne haute et de la borne basse du Groupe Homogène de Séjour (GHS) dans l'approche tarifaire. Dans l'approche ENC, un coût moyen journalier est obtenu en divisant le coût complet hors charges de structure et hors charges de logistique générale (non affectées par l'intervention évaluée) par la durée de séjour moyenne dans la base PMSI nationale. La durée effective de séjour du patient est ensuite multipliée par ce coût moyen journalier. Concernant le passage en lits « chauds », les forfaits journaliers définis par arrêté sont utilisés pour valoriser chaque journée passée dans un lit de réanimation, de soins intensifs ou de surveillance continue dans l'approche tarifaire. Dans l'approche ENC, un coût moyen d'une journée de réanimation est calculé en divisant les charges de réanimation par la

durée moyenne de réanimation renseignée dans la base ENC. Le coût moyen d'une journée de réanimation obtenu de cette manière est d'environ 1800€, très proche de celui publié par Lefrant et al. (18). Dans les deux approches, le prix des bioprothèses a été colligé auprès de la pharmacie centrale du CHU de Lille. Concernant le coût de bloc (dans l'approche ENC uniquement), un coût à la minute de 10€ est retenu à partir des données de la littérature (19) (20). La durée de l'intervention est supposée égale à la durée de l'anesthésie (cette durée est toujours supérieure à la durée de la chirurgie).

Les sources de données mobilisées pour la valorisation des séjours hospitaliers sont les arrêtés fixant le tarif des GHM et les référentiels de coûts annuels publiés par l'ATIH pour les établissements ex-DGF. Les coûts sont ramenés en euros 2019, année de suivi du dernier patient inclus dans l'étude, après ajustement par l'indice des prix des biens et services de santé publiés par l'INSEE.

Les soins médicaux ambulatoires correspondent aux consultations de généraliste et de spécialiste. Le coût de chaque consultation est estimé à partir de la Nomenclature Générale des Actes Professionnels (NGAP) de 2019.

Les soins paramédicaux infirmiers sont détaillés selon les actes pratiqués (types de pansements, types d'injections...). Les déplacements et les horaires d'intervention qui modifient la tarification des actes sont renseignés dans le cahier d'observation. Le coût des actes, les forfaits de déplacements et les modulations horaires sont issus de la NGAP 2019.

Il n'y a pas de données manquantes pour les coûts d'hospitalisation car les complications locales ou générales donnant lieu à une hospitalisation devaient faire l'objet d'une déclaration au titre de la vigilance dans le cadre de l'essai. Les soins

ambulatoires étaient renseignés dans le cahier d'observation s'ils étaient en lien avec une complication ou dans le carnet patient autrement. Le carnet patient était mal rempli en général. Le coût des soins ambulatoires étant faible par rapport au coût des soins hospitaliers, les données sont considérées, en première intention, comme exhaustives.

4 Ratio Différentiel Coût-Résultat

Le critère de jugement principal de l'évaluation économique est le calcul du Ratio Différentiel Coût/Résultat (RDCR). Lorsque l'évaluation économique est adossée à un essai clinique, le RDCR est calculé en rapportant la différence du coût entre les deux bras (notée ΔC) à la différence d'efficacité (notée ΔE), soit le nombre moyen des complications locales dans le cadre de l'analyse coût-efficacité ou le nombre moyen d'années de vie pondérées par la qualité dans le cadre de l'analyse coût-utilité. L'intervalle de confiance du RDCR sera calculé par la méthode de Fieller (21). Cette méthode implique le calcul d'une région de confiance par la résolution d'une équation du second degré en supposant que ΔC et ΔE suivent une loi normale bivariée (22). L'interprétation de l'intervalle de confiance du RDCR n'est pas toujours aisée car l'hypothèse testée s'exprime différemment selon le signe de ΔE . Si ΔE est positif (l'intervention évaluée est plus efficace que le comparateur), l'intervention évaluée sera considérée comme coût-efficace si le RDCR est inférieur à une valeur λ fixée, interprétée comme la disposition à payer pour obtenir une unité supplémentaire d'efficacité. Si ΔE est négatif (l'intervention évaluée est moins efficace que le comparateur), l'intervention évaluée sera considérée comme coût-efficace si le RDCR est supérieur à λ , entendue cette fois comme la disposition à recevoir pour renoncer à la dernière unité d'efficacité. Le recours à la métrique du

bénéfice net incrémental (INB) ($INB = \lambda \Delta E - \Delta C$) permet de simplifier la règle de décision. L'intervention est coût-efficace si l'INB est positif. L'intervalle de confiance de l'INB est plus facile à calculer puisqu'il correspond à la différence de deux variables aléatoires (et non à un ratio comme pour le RDCR). Sur la figure représentant l'INB et son intervalle de confiance en fonction de la valeur de λ , les points d'intersections des limites supérieure et inférieure de l'intervalle de confiance de l'INB avec l'axe des abscisses correspondent aux bornes de l'intervalle de confiance du RDCR obtenues grâce à la méthode de Fieller.

L'interprétation du RDCR à des fins décisionnelles suppose de connaître la valeur de la disposition à payer (ou à recevoir). Cette valeur est spécifique à chaque pays au regard des préférences de la population pour la santé par rapport aux autres biens économiques. En France, il n'existe pas de valeur de référence pour λ . A partir de la valeur tutélaire de la vie statistique (3.000.000€) (23), Téhard et al estiment la disposition à payer pour une année de vie pondérée par la qualité entre 147.093€ et 201.398€ pour la France (24). Cette valeur apparaît élevée au regard des standards internationaux (par exemple, entre £20.000-£30.000 au Royaume-Uni, 80.000€ aux Pays-Bas (25)). En l'absence de consensus, il apparaît donc souhaitable, autant que possible, de retenir un domaine de variation pour λ plutôt qu'une valeur a priori. Lorsque nécessaire pour l'interprétation des résultats, une valeur de 80.000 € par année de vie pondérée par la qualité est retenue dans cette thèse.

Pour aider à l'interprétation des résultats, la courbe d'acceptabilité est tracée. Elle fournit la probabilité que l'intervention évaluée soit coût-efficace (ou de manière équivalent, que l'INB soit positif) en fonction de la valeur de λ (26).

5 Analyse de sensibilité

Toutes les décisions sont prises en situation d'incertitude. Une analyse de sensibilité doit nécessairement être effectuée afin de tester la robustesse des conclusions de l'analyse.

Deux analyses de sensibilité sont réalisées. Dans la première, la valorisation des ressources de soins est effectuée par la méthode des GHM modifiés. Dans la seconde, le nombre d'années de vie pondérées par la qualité (QALY) est calculé à partir du questionnaire SF12v2™ par une fonction de mapping.

6 Analyses statistiques

La méthodologie statistique est adaptée à la taille réduite de l'échantillon. Pour les variables quantitatives, un test de Mann-Whitney est utilisé. Pour les variables qualitatives, un test exact de Fischer est calculé. Pour mesurer l'effet de l'intervention, le nombre d'années de vie pondérées par la qualité (QALY) et les coûts sont analysés par régression linéaire en ajustant sur le bras de traitement et le score d'utilité à V0 (pour les QALY uniquement) (14). L'effet de l'intervention sur le nombre cumulé de complications au cours des 6 premiers mois ou tout au long du suivi est estimé à partir d'une régression binomiale négative avec la durée de suivi comme variable de décalage (offset variable) et le bras de traitement comme effet fixe. Le RDCR est estimé à partir d'une méthode SURE (pour *Seemingly Unrelated Related Equations*). Le nombre de variables indépendantes introduites dans les analyses multivariées est volontairement restreint au regard du nombre d'observations. L'ensemble des tests statistiques de cette évaluation sont effectués

sur le logiciel R Studio version 1.1.456, R version 4.2.1 et le logiciel Stata v15.0
(College Station, TX, USA).

Résultats

1 Caractéristiques de la population d'analyse

Les caractéristiques principales des patients par bras de traitement sont présentées dans le Tableau 1. La population d'analyse a une moyenne d'âge de 65,7 (11,1) et 59,0 (15,7) ans dans le bras « Bioprothèse » et le bras « Soins de paroi » respectivement. La différence d'âge de presque 7 ans est cependant non significative ($p = 0,27$). Les femmes sont les plus nombreuses avec 8 femmes dans le bras « Bioprothèse » (80%) et 7 femmes dans le bras « Soins de paroi » (64%) ($p = 0,63$). Il existe une différence significative sur la taille de l'éventration (mesurée en per-opératoire) entre les deux bras de traitement. L'éventration est moins importante dans le bras « Bioprothèse » par rapport au bras « Soins de paroi » ($p = 0,04$).

Tableau 1 : Caractéristiques de la population d'analyse (moyenne (SD))

Caractéristiques à l'inclusion	Bras « Bioprothèse » (n = 10)	Bras « Soins de paroi » (n = 11)	Test p-value
Femme	8	7	χ^2 $p = 0.635$
Age	65,7 (11,1)	59,0 (15,7)	U de Mann-Whitney $p = 0.2748$
IMC	30,2 (6,0)	30,3 (5,1)	U de Mann-Whitney $p = 0,9439$

Tableau 1 : Caractéristiques de la population d'analyse (moyenne (SD)) (suite)

Caractéristiques à l'inclusion	Bras « Bioprothèse » (n = 10)	Bras « Soins de paroi » (n = 11)	Test p-value
Localisation (per) :			
- Sus-ombilicale	6	8	
- Sous-ombilicale	5	5	
- Latérale droite	1	0	
- Latérale gauche	1	0	
Eventration Dim1 (per)	87,0 (58,6)	146,4 (65,3)	U de Mann-Whitney p = 0,0403
Eventration Dim 2 (per)	72,5 (48,2)	93,6 (55,0)	U de Mann-Whitney p = 0,4168
Infection (per) :			
-Superficielle, sus-aponévrotique	4	5	
-Superficielle, sous-aponévrotique	7	4	
- Profonde	0	1	
- Fistule digestive	2	2	
EQ5D VAS	53,1 (14,9) (2 vm)	53,6 (12,1)	U de Mann-Whitney p = 0,9315
EQ-5D Score	0,822 (0,143) (2 vm)	0,725 (0,243)	U de Mann-Whitney p = 0,4090
SF12 PCS	38,8 (6,1) (3 vm)	34,4 (9,26) (2 vm)	U de Mann-Whitney p = 0,1858
SF12 MCS	38,8 (8,4) (3 vm)	42,7 (10,6) (2 vm)	U de Mann-Whitney p = 0,2235

vm : valeurs manquantes

VAS : Visual Analogue Scale

2 Résultats de santé : nombre de complications et qualité de vie

La quasi-totalité des patients ont connu une complication locale sus-aponévrotique ou aponévrotique au cours des 6 premiers mois de suivi : 9 patients sur 10 dans le bras « Bioprothèse » (dont 8 avec une complication présente à V4), 10 patients sur 11 dans le bras « Soins de paroi » (dont 9 avec une complication présente à V4) (Cf. Tableau 2). Les complications superficielles sont plus fréquentes que les complications profondes. Les complications générales sont, quant à elles, rares (Cf. Annexe 1). Le nombre moyen de complications locales par patient au cours des 6 premiers mois de suivi est légèrement inférieur dans le bras « Bioprothèse » par rapport au bras « Soins de paroi » : 1,89 (1,17) versus 2,36 (1,43) (Cf. Tableau 3). Le coefficient associé au bras de traitement dans la régression binomiale négative n'est pas statistiquement significatif ($p = 0,34$).

Tableau 2 : Nombre de patients avec au moins une complication locale selon la nature de la complication, la période (ou date) et le bras de traitement

Complications locales	Bras	6 premiers mois	à V4	Au cours du suivi	à V7
Superficielles : - Sus aponévrotiques - Aponévrotiques	« Soins de paroi »	9 (0 vm)	6 (0 vm)	9 (0 vm)	2 (0 vm)
	« Bioprothèse »	6 (1 vm)	5 (1 vm)	8 (0 vm)	1 (0 vm)
	« Soins de paroi »	6 (0 vm)	6 (0 vm)	9 (0 vm)	6 (0 vm)
	« Bioprothèse »	4 (1 vm)	4 (1 vm)	9 (0 vm)	6 (0 vm)
Profondes	« Soins de paroi »	1 (0 vm)	0 (0 vm)	2 (0 vm)	1 (0 vm)
	« Bioprothèse »	2 (1 vm)	0 (0 vm)	2 (1 vm)	0 (0 vm)
Toutes	« Soins de paroi »	10 (0 vm)	9 (0 vm)	11 (0 vm)	8 (0 vm)
	« Bioprothèse »	9 (1 vm)	8 (1 vm)	10 (0 vm)	7 (0 vm)

vm : valeurs manquantes

A 36 mois post-chirurgie, en fin de suivi, tous les patients (100%) ont eu au moins une complication locale et ce, quel que soit le bras de traitement. Une complication est encore présente à V7 pour la grande majorité des patients (7 sur 10 dans le bras « Bioprothèse » et 8 sur 11 dans le bras « Soins de paroi »). Le nombre de complications locales par patient au cours du suivi n'est pas différent entre les deux bras de traitement : 2,80 (1,14) dans le bras « Bioprothèse » et 3,27 (1,49) dans le bras « Soins de paroi » (p = 0,54).

Tableau 3 : Dénombrement des complications locales selon le bras de traitement et l'horizon temporel

Complications locales	Bras « Soins de paroi »		Bras « Bioprothèse »	
	6 premiers mois	Au cours du suivi	6 premiers mois	Au cours du suivi
Superficielles :				
- Sus aponévrotiques				
• 0	2	2	3	2
• 1	4	3	3	5
• 2	3	3	3	3
• 3	1	2	0	0
• 4	1	1	0	0
Valeurs manquantes	0	0	1	0
- Aponévrotiques				
• 0	5	2	5	1
• 1	6	8	4	8
• 2	0	1	0	0
• 3	0	0	0	1
• 4	0	0	0	0
• 5	0	0	0	0
Valeurs manquantes	0	0	1	0
Profondes				
• 0	10	9	7	7
• 1	1	2	2	2
• 2	0	0	0	0
• 3	0	0	0	0
• 4	0	0	0	0
Valeurs manquantes	0	0	1	1
Toutes				
• 0	1	0	0	0
• 1	2	1	5	1
• 2	3	3	1	4
• 3	3	2	2	1
• 4	1	3	1	4
• 5	1	1	0	0
• 6	0	1	0	0
Valeurs manquantes	0	0	1	0

Concernant la qualité de vie, en présence de données manquantes, les résultats sont présentés dans les Tableaux 4, 5 et 6 pour les cas complets uniquement (c'est-à-dire les cas pour lesquels le questionnaire a été rempli à chaque visite de suivi) et pour l'ensemble des patients après imputation multiple.

Les scores de santé physique (PCS) et de santé mentale (MCS) du SF12v2™, sont le plus souvent inférieurs à 50, c'est-à-dire plus bas que le score

moyen attendu en population générale. Ils traduisent un état de santé de la population d'analyse assez fortement dégradé (Cf. Tableaux 4 et 5). Le score de santé mentale est légèrement supérieur au score de santé physique. Les scores PCS et MCS sont légèrement plus élevés dans le bras « Bioprothèse » que dans le bras « Soins de paroi » en fin de suivi (au-delà de V5) mais la différence n'excède jamais la différence minimale cliniquement pertinente.

Tableau 4 : Score de santé physique (SF12v2) selon le bras et l'horizon temporel

PCS	Cas complets uniquement (moyenne ± SE)				Après imputation multiple (moyenne ± SE)	
	Bras « Soins de paroi »		Bras « Bioprothèse »		Bras « Soins de paroi »	Bras « Bioprothèse »
	A 6 mois (N=7)	A 36 mois (N=4)	A 6 mois (N=5)	A 36 mois (N=3)		
V0	34,14 ± 2,64	33,60 ± 4,38	36,98 ± 2,65	34,80 ± 4,09	34,77 ± 3,15	38,58 ± 2,51
V2	35,31 ± 2,78	35,62 ± 4,34	34,75 ± 2,80	31,09 ± 2,61	33,76 ± 2,40	35,69 ± 2,53
V3	37,27 ± 3,07	40,76 ± 3,12	37,00 ± 3,62	38,69 ± 1,47	34,80 ± 2,95	38,85 ± 2,46
V4	38,48 ± 1,82	41,20 ± 2,27	38,49 ± 1,51	40,71 ± 0,78	40,36 ± 2,06	40,18 ± 2,74
V5		37,53 ± 4,53		46,20 ± 4,27	36,86 ± 2,96	43,79 ± 2,96
V6		36,34 ± 5,55		40,43 ± 1,59	35,48 ± 3,15	39,66 ± 3,20
V7		34,09 ± 5,76		38,63 ± 4,32	34,95 ± 3,35	39,67 ± 3,42

Tableau 5 : Score de santé mentale (SF12v2) selon le bras et l'horizon temporel

MCS	Cas complets uniquement (moyenne ± SE)				Après imputation multiple (moyenne ± SE)	
	Bras « Soins de paroi »		Bras « Bioprothèse »		Bras « Soins de paroi »	Bras « Bioprothèse »
	A 6 mois (N=7)	A 36 mois (N=4)	A 6 mois (N=5)	A 36 mois (N=3)		
V0	41,52 ± 4,44	43,97 ± 4,50	41,39 ± 3,65	42,37 ± 5,66	41,95 ± 3,50	39,67 ± 3,38
V2	40,73 ± 5,21	43,39 ± 7,60	40,82 ± 6,06	41,98 ± 3,64	40,80 ± 3,89	41,16 ± 4,42
V3	42,24 ± 4,23	47,54 ± 4,32	39,76 ± 6,81	44,65 ± 8,34	42,90 ± 3,11	42,06 ± 4,65
V4	42,07 ± 5,13	48,24 ± 7,26	47,34 ± 3,91	52,07 ± 4,77	42,42 ± 4,26	46,37 ± 3,21
V5		44,38 ± 8,34		46,41 ± 4,41	45,34 ± 3,50	47,98 ± 2,47
V6		43,81 ± 8,24		51,73 ± 6,25	44,43 ± 3,53	46,86 ± 3,59
V7		43,62 ± 7,52		53,72 ± 0,60	41,32 ± 3,12	46,54 ± 3,46

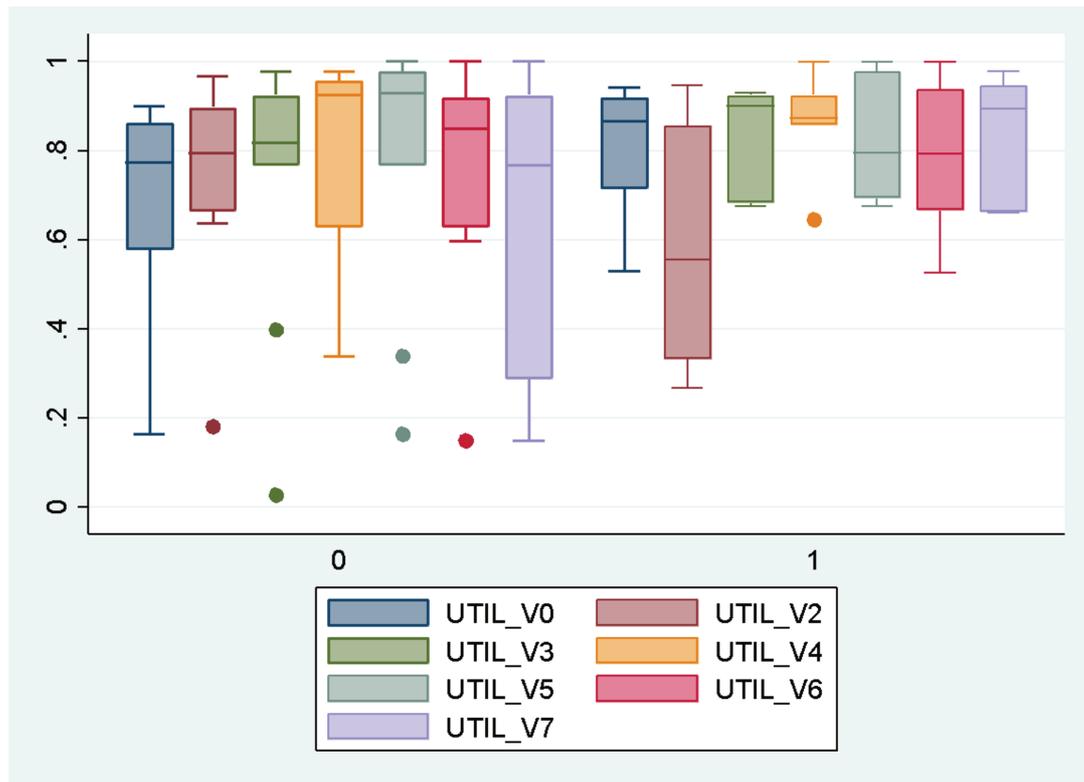
Tableau 6 : Scores d'utilité (EQ-5D-5L) et nombre d'années de vie pondérées par la qualité selon le bras et l'horizon temporel

Score utilité	Cas complets uniquement (moyenne ± SE)				Après imputation multiple (moyenne ± SE)		
	Bras « Soins de paroi »		Bras « Bioprothèse »		Bras « Soins de paroi »	Bras « Bioprothèse »	p-value
	A 6 mois (N=10)	A 36 mois (N=9)	A 6 mois (N=7)	A 36 mois (N=5)			
V0	0,702 ± 0,077	0,681 ± 0,082	0,811 ± 0,057	0,795 ± 0,077	0,725 ± 0,073	0,818 ± 0,053	
V2	0,736 ± 0,071	0,740 ± 0,079	0,690 ± 0,114	0,591 ± 0,136	0,755 ± 0,067	0,679 ± 0,102	
V3	0,710 ± 0,097	0,731 ± 0,106	0,862 ± 0,048	0,822 ± 0,059	0,731 ± 0,091	0,797 ± 0,060	
V4	0,760 ± 0,074	0,784 ± 0,078	0,883 ± 0,044	0,860 ± 0,059	0,775 ± 0,069	0,897 ± 0,034	
V5		0,780 ± 0,104		0,828 ± 0,069	0,789 ± 0,090	0,854 ± 0,042	
V6		0,750 ± 0,088		0,784 ± 0,087	0,772 ± 0,074	0,803 ± 0,057	
V7		0,609 ± 0,122		0,828 ± 0,069	0,650 ± 0,103	0,799 ± 0,088	
QALY M6	0,355 ± 0,036		0,417 ± 0,028		0,364 ± 0,033	0,411 ± 0,024	0,440
QALY M36		2,190 ± 0,233		2,407 ± 0,199	2,274 ± 0,208	2,455 ± 0,138	0,706

Les scores d'utilité sont supérieurs dans le bras « Bioprothèse » comparativement au bras « Soins de paroi » à toutes les visites de suivi, sauf V2. Dans le bras « Bioprothèse », le score de qualité de vie diminue de manière sensible à V2 alors que ce phénomène ne s'observe pas dans le bras « Soins de paroi » (Cf. Figure 2). Le nombre d'années de vie en bonne santé est donc logiquement plus élevé dans le bras « Bioprothèse » que dans le bras « Soins de paroi ». La différence est de 0,047 QALY à 6 mois et 0,181 en fin de suivi à 36 mois après imputation des

données manquantes. Après ajustement sur le score de qualité de vie à l'inclusion, cette différence n'apparaît pas statistiquement significative quel que soit l'horizon temporel considéré ($p = 0,44$ à 6 mois et $p = 0,71$ à 36 mois).

Figure 2 : Box-plot du score d'utilité à chaque visite de suivi



0 = Bras " Soins de paroi ", 1 = Bras " Bioprothèse "

3 Coûts

La chirurgie index est décrite dans le tableau 7. Les durées moyennes de la chirurgie et de l'anesthésie sont plus élevées dans le bras "Bioprothèse" avec respectivement 180,8 minutes (76,5) et 241,5 minutes (79,5), comparativement au bras "Soins de paroi" 148,7 minutes (85,9) et 203,6 minutes (85,9) ($p = 0,26$ pour la durée de chirurgie et $p = 0,28$ pour la durée d'anesthésie). La durée de séjour moyenne apparaît plus faible pour le bras expérimental à 8,9 jours (3,9) que pour le bras contrôle à 13,1 jours (16,3). Cette différence n'est cependant pas

statistiquement significative ($p = 0,83$). En retenant les tarifs pour valoriser les séjours, le coût de la chirurgie index est plus élevé dans le bras "Bioprothèse" que dans le bras "Soins de paroi", 13.577,63 € (4.037,87) versus 8.956,13 € (6.053,87). La différence est de 4.621,5 € et se rapproche de la significativité sans l'atteindre ($p = 0,08$). Une différence similaire (4.638 €) est retrouvée en valorisant les séjours hospitaliers à partir de l'échelle nationale des coûts. Avec cette règle de valorisation, la différence de coût de la chirurgie index entre les bras de traitement apparaît significative ($p = 0,02$).

Tableau 7 : Description de la chirurgie index

Variable	Bras « Soins de paroi » (n = 11)	Bras « Bioprothèse » (n = 10)	Test p-value
Durée de la chirurgie (mm)	148,7 (85,9)	180,8 (76,5)	0,260
Durée de l'anesthésie (mm)	203,6 (85,9)	241,5 (79,5)	0,275
Durée de séjour (jours)	13,1 (16,3)	8,9 (3,9)	0,832
Ablation complète de prothèse	9	8	
Plaie digestive iatrogène	3	2	
Fermeture aponévrotique complète	10	9	
Traitement antibiotique	5	3	0,659
Drainage prophylactique	7	6	1,000
Thérapie à pression négative	0	0	1,000
Aponévrotomie	2	3	0,635
Résection digestive	1	1	1,000
Greffe de peau	0	0	1,000

Tableau 7 : Description de la chirurgie index (suite)

Variable	Bras « Soins de paroi » (n = 11)	Bras « Bioprothèse » (n = 10)	Test p-value
Taille de la bioprothèse			
• 200 x 200		3	
• 200 x 160		2	
• 160 x 100		2	
• 20 x 20		1	
• 100 x 100		1	
• 300 x 200		1	
Intervention en 2 temps		0	
Coût moyen (tarifs)	8.956,13 € (6053,87)	13.577,63 € (4037,87)	0,078
Coût moyen (ENC)	9.372,96 € (8.670,99)	14.011,52 € (3.241,66)	0,020

La consommation des soins hospitaliers pour la prise en charge des complications survenant après l'hospitalisation index et des soins externes au cours du suivi sont listés dans le Tableau 8. Les coûts moyens hospitaliers ne présentent pas de différence significative, à 36 mois. Ils sont de 3.498,25 € (4.588,45) pour le bras "Bioprothèse" et de 3.090,51 € (4.350,68) pour le bras "Soins de paroi" (p = 0,88). Le coût des consultations externes semble plus faible dans le bras "Bioprothèse" 56,43 € (91,54) par rapport au bras "Soins de paroi" 188,47 € (306,78) mais pas de manière significative. Concernant les soins infirmiers, la même remarque peut être faite avec un coût de 974,70 € (1.119,53) pour le bras "Bioprothèse" et de 1.828,40 € (1.851,12) pour le bras "Soins de paroi" (p = 0,50).

Au global, la différence de coût entre les deux bras s'établit à 6.798,25 € à 6 mois (p = 0,04) et à 4.043,50 € à 36 mois (p = 0,23) en retenant les tarifs T2A pour

valoriser les séjours hospitaliers. Une différence similaire est obtenue à partir des coûts de l'ENC : 6.321,67 € à 6 mois ($p = 0,08$) et 4.096,68 € à 36 mois ($p = 0,30$). Ces résultats montrent l'importance des surcoûts liés à la chirurgie index qui sont partiellement compensés par les coûts de prise en charge des complications et des soins usuels au cours du suivi. Plus le suivi s'allonge, moins grande est la différence de coût entre les bras de traitement.

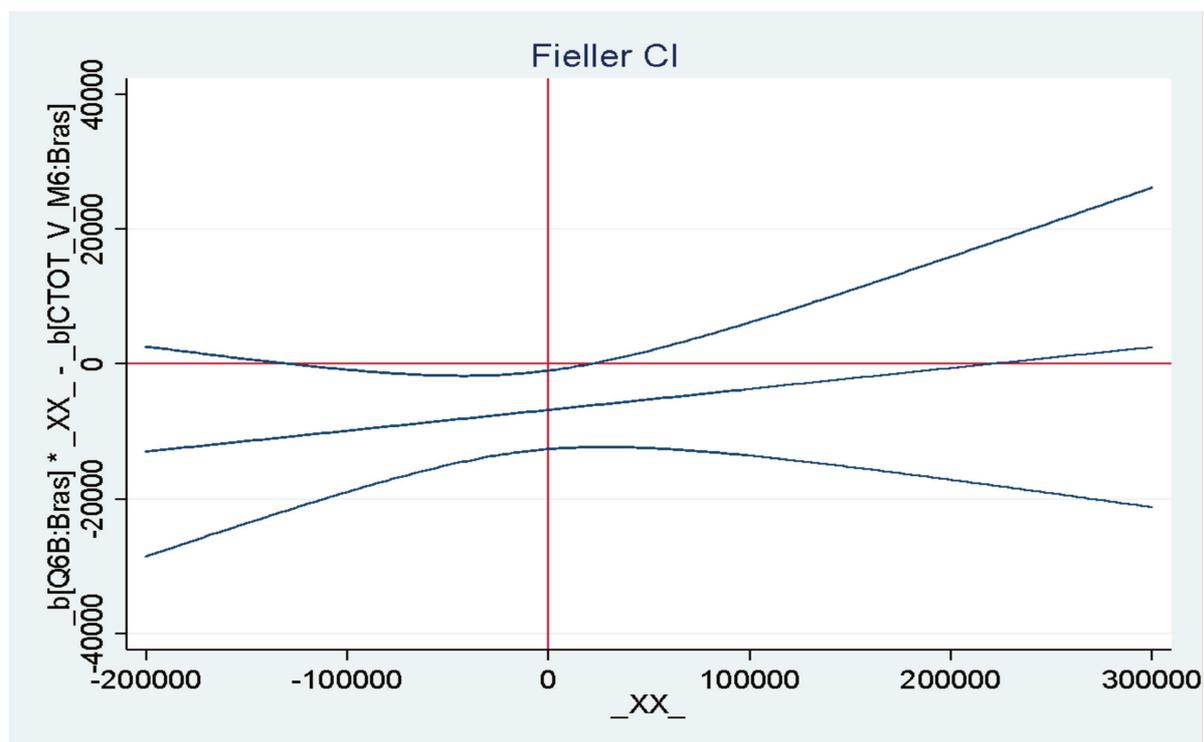
Tableau 8 : Consommation de soins au cours du suivi

	Bras « Soins de paroi » (n = 11)	Bras « Bioprothèse » (n = 10)	Test p-value
Nombre d'hospitalisations			
• 0	6	5	
• 1	3	4	
• 2	2	1	
Coûts moyens :			
Hospitalisations (tarifs)	3.090,51 € (4.350,68)	3.498,25 € (4.588,45)	0,879
Hospitalisations (ENC)	2.694,88 € (3.448,81)	3.138,75 € (4106,23)	0,879
Consultations	188,47 € (306,78)	56,43 € (91,54)	0,412
Actes infirmiers	1.828,40 € (1.851,12)	974,70 € (1119,53)	0,503
Total (tarifs)	5.107,38 € (4.634,43)	4.529,38 € (4.832,65)	0,622
Total (ENC)	4.711,76 € (3.617,14)	4.169,88 € (4.295,32)	0,673

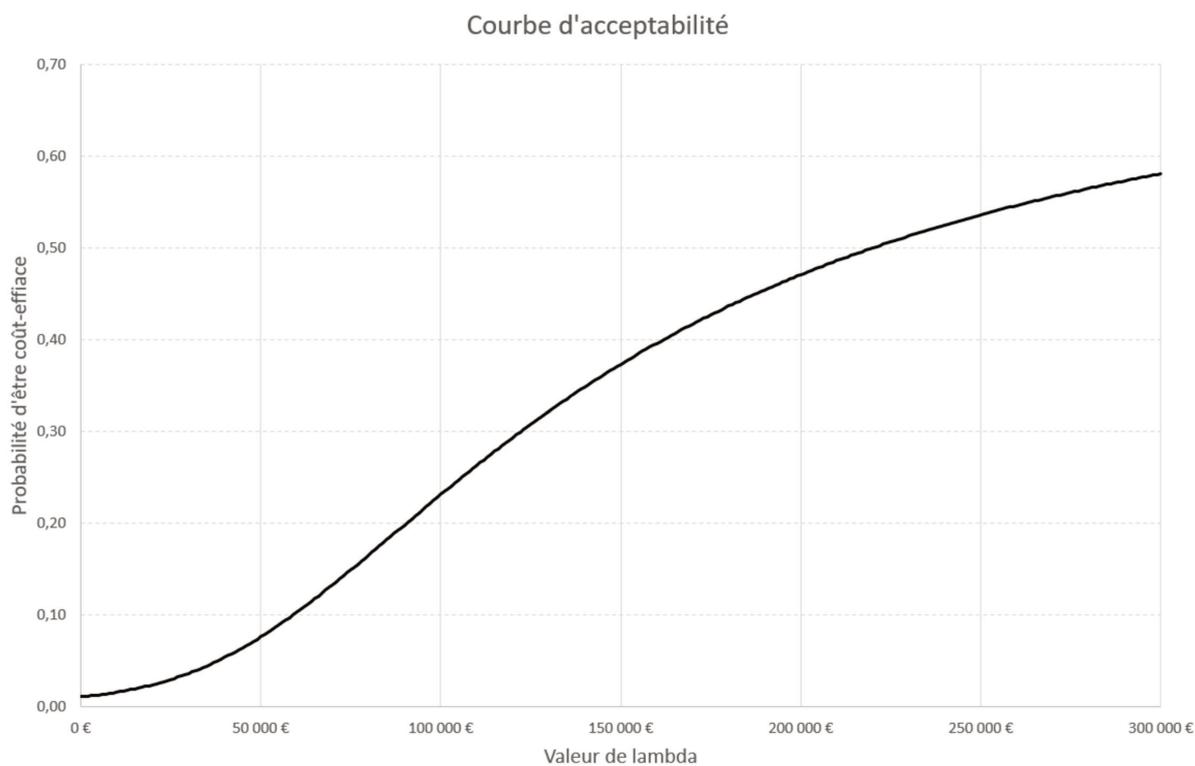
4 Estimation du ratio différentiel coût–résultat (RDCR)

A 6 mois, le différentiel d'efficacité s'établit à $0,03092 \pm 0,03823$ année de vie pondérée par la qualité. Le différentiel de coût s'établit à $6.798,26 \pm 2.970,40$ €. La covariance entre le différentiel d'efficacité et le différentiel de coût est de $-10,04661$. Le RDCR vaut donc 219.864 €, avec un intervalle de confiance à 90% égal à $]-\infty ; -196.281,06 \text{ €}] \cup [37.961,56 \text{ €} ; +\infty [$. Pour une valeur de λ comprise entre $-196.281,06$ € et $37.961,56$ €, la pose d'une bioprothèse est dominée par les soins de paroi usuels au sens où le bénéfice net incrémental est significativement négatif (Cf. Figure 3). En ne retenant que les valeurs positives de λ , la pose de bioprothèse n'est pas coût-efficace par rapport aux soins usuels si la disposition à payer pour une année de vie pondérée par la qualité (QALY) est inférieure à $37.961,56$ €. Même en considérant des valeurs très élevées pour λ , la probabilité que la pose d'une bioprothèse soit coût-efficace n'est jamais supérieure à 79%. En considérant une valeur de λ de 80.000 €, la probabilité que la pose d'une bioprothèse soit coût-efficace est de l'ordre de 16,5% (Cf. Figure 4). A 6 mois, la différence du nombre de complications locales entre les bras de traitement s'établit à $0,47$. Le coût par complication évitée est donc 14.465 €.

**Figure 3 : Intervalle de confiance du bénéfice net incrémental à 6 mois
(valorisation des séjours hospitaliers par les tarifs T2A)**

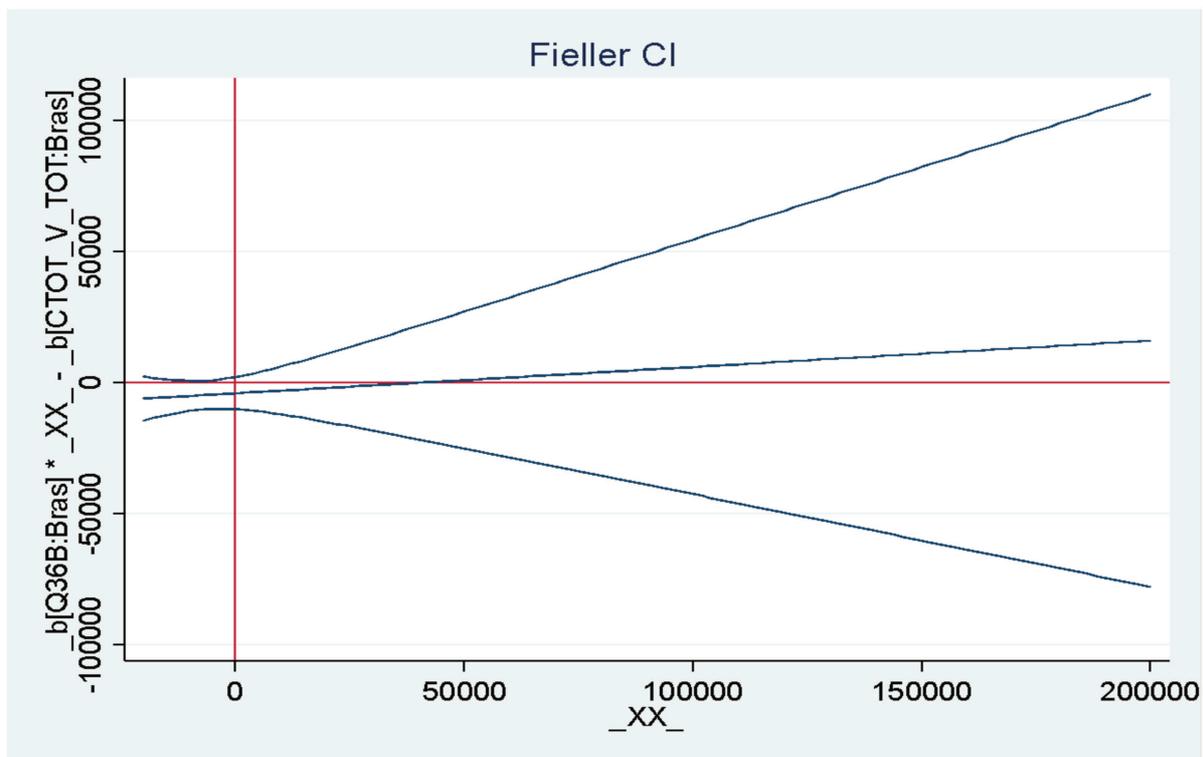


**Figure 4 : Courbe d'acceptabilité à 6 mois de suivi
(valorisation des séjours hospitaliers par les tarifs T2A)**

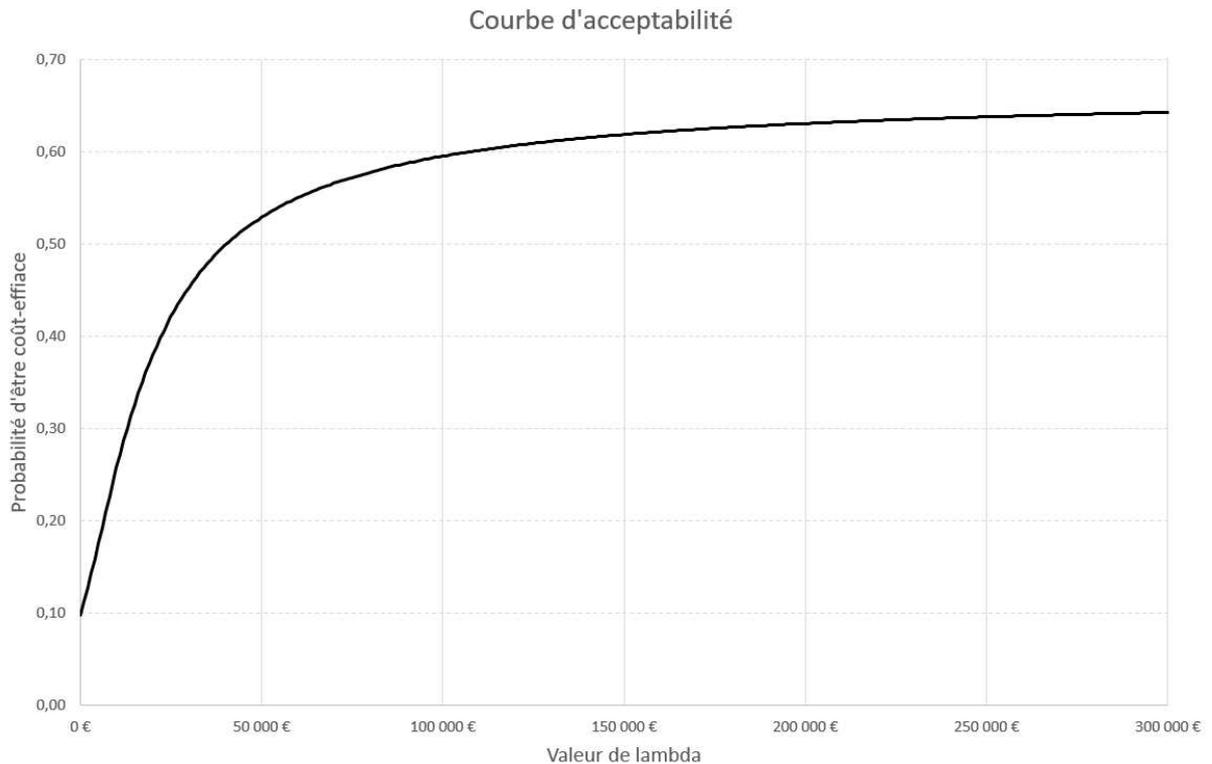


A 36 mois, le différentiel d'efficacité s'établit à $0,10028 \pm 0,23227$ année de vie pondérée par la qualité (QALY). Le différentiel de coût s'établit à $4.043,50 \pm 3.130,57$ €. La covariance entre le différentiel d'efficacité et le différentiel de coût est de $-330,68937$. Le RDCR vaut donc 40.321 €, avec un intervalle de confiance à 90% égal à $]-\infty ; -13.655,39 \text{ €}] \cup [-5.477,46 \text{ €} ; +\infty [$. Il n'existe donc pas de valeur de λ positive pour laquelle il est possible de dire que la pose d'une bioprothèse est coût-efficace (Cf. Figure 5). Comme précédemment, la probabilité que la pose d'une bioprothèse soit coût-efficace n'est jamais supérieure à 67%. En considérant une valeur de λ de 80.000 €, la probabilité que la pose d'une bioprothèse soit coût-efficace est égale à 58% (Cf. Figure 6). A 36 mois, il faut consentir de payer 3.605 € pour éviter une complication locale.

Figure 5 : Intervalle de confiance du bénéfice net incrémental à 36 mois (valorisation des séjours hospitaliers par les tarifs T2A)



**Figure 6 : Courbe d'acceptabilité à 36 mois de suivi
(valorisation des séjours hospitaliers par les tarifs T2A)**



5 Analyse de sensibilité

Deux analyses de sensibilité sont réalisées : la première consiste à modifier la méthode de valorisation des séjours hospitaliers en utilisant les données de l'échelle nationale des coûts toutes choses égales par ailleurs par rapport à l'analyse de référence présentée ci-dessus (analyse de sensibilité 1), la seconde consiste à mesurer les scores d'utilité à partir de réponses au questionnaire SF12v2™ en utilisant la fonction de mapping toutes choses égales par ailleurs par rapport à l'analyse de référence (analyse de sensibilité 2).

Les résultats de ces analyses de sensibilité ne sont pas présentés en détail. Pour chaque analyse, les résultats suivants sont décrits : le différentiel d'efficacité (\pm SE), le différentiel de coût (\pm SE), le RDCR, son intervalle de confiance à 90%, la

probabilité que le différentiel de résultat soit positif (limite asymptotique de la courbe d'acceptabilité) et la probabilité que la pose d'une bioprothèse soit coût-efficace pour une valeur de λ égale à 80.000 € (Cf. Tableau 9).

Tableau 9 : Synthèse des résultats des analyses de sensibilité

	Analyse de sensibilité 1 : Valorisation des séjours hospitaliers par l'ENC		Analyse de sensibilité 2 : Scores d'utilité estimés à partir du SF12v2™	
	A 6 mois	A 36 mois	A 6 mois	A 36 mois
Différentiel d'efficacité	0,03060 ± 0,03824	0,09032 ± 0.23181	-0,02880 ± 0,02340	-0,08764 ± 0,15224
Différentiel de coût	6.321,64 € ± 3.289,41	4.096,68 € ± 3.646,09	6.906,42 € ± 3.129,37	4.249,57 € ± 3.294,06
RDCR	206.576 €	40.369 €	Dominée	Dominée
Intervalle de confiance du RDCR à 90%] -∞ ; - 171.054 €] ∪ [20.697 € ; +∞ [] - ∞ ; + ∞ [] -∞ ; - 49.974 €] ∪ [650.540 € ; +∞ [] - ∞ ; + ∞ [
Probabilité que le différentiel d'efficacité soit positif	79%	65%	11%	28%
Probabilité que la pose de bioprothèse soit coût efficace pour une valeur de λ de 80.000 €	20%	56%	1%	20%

La valorisation des séjours hospitaliers par l'ENC plutôt que par les tarifs impacte peu les résultats. A 6 mois, la pose d'une bioprothèse n'est pas coût-efficace si la propension à payer pour une année de vie en bonne santé est inférieure à 20.697 € (contre 37.961 € dans l'analyse de référence). A 36 mois, l'intervalle de confiance couvre l'entièreté du plan coût-efficacité.

Le calcul des années de vie en bonne santé à partir du SF12v2™ a un impact plus significatif sur les résultats. Dans cette analyse de sensibilité, la stratégie évaluée apparaît dominée par le comparateur, l'implantation d'une bioprothèse est à

la fois plus coûteuse et moins efficace que les soins de paroi usuels. Ces résultats doivent cependant être considérées avec précaution dans la mesure où la corrélation entre les scores d'utilité obtenus à partir du SF12v2™ et ceux obtenus directement à partir de l'EQ-5D-5L est anormalement faible ($\rho = 0,185$).

Discussion

Cette analyse ne permet pas de définir si la pose de bioprothèses dans les éventrations infectées de grade 4, pour la population du centre de Lille, est coût-efficace comparé aux soins de paroi usuels.

A 6 mois de suivi, la valorisation moyenne des ressources est plus importante significativement pour le bras « Bioprothèse » ce qui pouvait être attendu au vu du prix important des bioprothèses (21,50 € / cm² en moyenne). Cependant à 36 mois, la différence de coût entre les bras s'amenuise car les coûts de suivi, notamment ambulatoires, sont plus importants dans le bras « Soins de paroi ». Le coût du séjour de la chirurgie index dans le bras « Bioprothèse » a été estimé dans l'étude à près de 14.000 € quelle que soit la méthode de valorisation retenue. A partir de 76 cas opérés au CHU de Dijon entre 2009 et 2015, Law-ki et al (27) parviennent à un chiffre plus important, 29.170 €. La méthodologie du calcul dans cette publication est proche de celle retenue dans notre étude. Cependant, la durée moyenne de séjour, qui constitue le principal inducteur de coût, apparaît bien plus élevée dans cette série de cas dijonnais que dans notre étude (26,4 jours versus 8,9 jours). A l'inverse, les données concernant la durée de l'intervention sont d'un ordre de grandeur proche (225 minutes versus 242 minutes).

Les données disponibles ne permettent pas de mettre en évidence une différence significative d'efficacité entre les bras de traitement, ni au regard des complications évitées, ni au regard du nombre d'années de vie pondérées par la qualité. La fréquence des complications locales est très importante dans les deux bras de traitement. A la fin de suivi, 3 ans après l'intervention chirurgicale, 7 patients

sur 10 dans le bras « Bioprothèse » et 8 patients sur 11 dans le bras « Soins de paroi » ont une complication locale. Les résultats sur la qualité de vie sont plus favorables à l'intervention évaluée. Le score de qualité de vie est systématiquement supérieur dans le bras « Bioprothèse » comparativement au bras « Soins de paroi » (sauf à V2). Mais cette différence n'est pas statistiquement significative.

Le choix de l'horizon temporel impacte beaucoup le calcul du ratio différentiel coût-résultat dans l'analyse de référence. A 6 mois, le rapport coût-efficacité de la pose d'une bioprothèse par rapport aux soins usuels s'établit à 219.864 € pour une année de vie en bonne santé, chiffre très élevé au regard des valeurs seuils habituellement retenues au niveau international. A 36 mois, le ratio différentiel coût-résultat diminue fortement pour s'établir à 40.321 €, chiffre beaucoup plus acceptable. L'intervention évaluée est coût-efficace avec une probabilité de 58% en considérant une propension à payer de 80.000 € à cet horizon temporel. Cette diminution du RDCR entre les deux horizons temporels peut s'expliquer par deux phénomènes. Premièrement, les coûts de suivi sont plus importants dans le bras « Soins de paroi », ce qui permet de diminuer le surcoût de la chirurgie index dans le bras « Bioprothèse ». Deuxièmement, les scores de qualité de vie restent supérieurs dans le bras « Bioprothèse » en fin de suivi par rapport au bras « Soins de paroi ». Il serait intéressant de savoir si ces différences perdurent avec le temps ou si elles disparaissent rapidement après la fin du suivi. Si elles se maintenaient, le ratio différentiel coût-résultat pourrait encore diminuer en considérant un horizon temporel plus long. Il existe peu de données sur l'efficacité des bioprothèses dans les éventrations infectées de grade 4. Pour des éventrations peu complexes (grade 1 ou 2), les bioprothèses ont généralement été considérées comme coût-efficaces (28) (29). Mais le niveau de preuve des études publiées est faible. Une modélisation

récente, à partir des données du CHU de Strasbourg, parvient à la conclusion que les prothèses biosynthétiques résorbables sont associées à un taux de complications sévères à 6 mois moindre (21% versus 33%) et sont moins coûteuses que les bioprothèses (17.231 € versus 22.376 €) dans la gestion des éventrations infectées de grade 3 (30).

Peu de résultats sont significatifs dans cette étude au regard de la taille réduite de l'échantillon (n=21). Les intervalles de confiance du ratio différentiel coût-résultat sont très larges, couvrant la quasi-totalité du plan coût-efficacité. Un seul résultat de l'analyse est statistiquement significatif : la pose d'une bioprothèse n'est pas coût-efficace à un horizon temporel de 6 mois si la disposition à payer pour une année de vie pondérée par la qualité est inférieure à 38.000 €.

L'essai SIMBIOSE est une étude de niveau de preuve élevé. Les modalités de prise en charge des patients dans les deux bras sont proches de celles constatées en pratique courante et le temps de suivi des patients est suffisamment long pour observer les principaux impacts de l'intervention sur les coûts et sur les bénéfices de santé. Les résultats de l'essai vont donc avoir une forte valeur informative pour le décideur public en charge de recommander ou non l'usage des bioprothèses pour la gestion des éventrations complexes infectées. Il existe malheureusement des données manquantes. Pour la qualité de vie, leur nombre reste limité pour les scores d'utilités jusqu'à 6 mois. Le questionnaire EQ-5D-5L est rempli à chaque visite (de V0 à V4) pour 9 patients sur 10 dans le bras « Bioprothèse » et 10 patients sur 11 dans le bras « Soins de paroi ». Cependant le nombre de données manquantes augmente lorsque l'horizon temporel s'allonge. A 36 mois, l'information est complète pour la moitié seulement des patients dans le bras « Bioprothèse ». Le biais d'attrition est un peu moins élevé dans le bras « Soins de paroi ». Ce pattern ne

semble pas se retrouver pour l'ensemble des observations. En revanche, les données d'hospitalisations, qui servent à établir les coûts par patients, sont exhaustives.

En travaillant sur les données d'un seul centre, la puissance de l'étude est faible et l'incertitude des résultats est importante. L'interprétation des ratios différentiels coût-résultat selon les différents horizons temporels doit par conséquent rester très prudente dans l'attente de la production des résultats définitifs. Un nombre plus important de données permettra de mieux contrôler les éventuels facteurs de confusion et/ou améliorer l'efficacité des estimateurs de l'effet de l'intervention au numérateur et au dénominateur du ratio différentiel coût-résultat. Cependant, il n'est pas certain que l'incertitude quant à l'efficacité de l'usage des bioprothèses soit levée in fine. En effet, le calcul du nombre de sujets nécessaires dans l'étude SIMBIOSE a été calculé sur la prévalence des infections locales à 6 mois et non sur le ratio différentiel coût-résultat (comme par exemple, dans les essais déposés dans le cadre du Programme de Recherche en Médico-Economie (PRME) de la DGOS). Or la dispersion des coûts est souvent très importante et non prise en compte.

Le recrutement des patients de l'analyse a débuté en 2012, il s'est prolongé jusqu'à 2019. Des questions peuvent se poser quant à l'évolution des pratiques chirurgicales depuis le début de l'essai et sur l'adoption des bioprothèses pour le traitement des éventrations infectées. Les interrogations sont toujours grandes autour de l'utilisation des bioprothèses dans les éventrations infectées (31) (32) (33). Les résultats sont le plus souvent en défaveur de celles-ci en termes de récurrence de l'éventration ou de l'apparition de complications locales et amènent plutôt à privilégier l'utilisation de prothèses synthétiques. Mais les études recensées ne concernent pas des éventrations infectées de grade 4.

L'analyse coût-efficacité devra être réalisée sur l'ensemble des données de l'essai SIMBIOSE afin de compléter les travaux engagés dans cette thèse. Les données utiles à la valorisation des séjours hospitaliers sont en passe d'être colligées auprès de l'ensemble des centres investigateurs.

Conclusion

Notre analyse n'a pas permis de montrer que l'utilisation des bioprothèses est coût-efficace dans les éventrations infectées de grade 4 par rapport aux soins usuels de paroi.

Liste des tables

Tableau 1 : Caractéristiques de la population d'analyse (moyenne (SD))	21
Tableau 2 : Nombre de patients avec au moins une complication locale selon la nature de la complication, la période (ou date) et le bras de traitement...	24
Tableau 3 : Dénombrement des complications locales selon le bras de traitement et l'horizon temporel.....	25
Tableau 4 : Score de santé physique (SF12v2) selon le bras et l'horizon temporel.	26
Tableau 5 : Score de santé mentale (SF12v2) selon le bras et l'horizon temporel ...	27
Tableau 6 : Scores d'utilité (EQ-5D-5L) et nombre d'années de vie pondérées par la qualité selon le bras et l'horizon temporel	28
Tableau 7 : Description de la chirurgie index	30
Tableau 8 : Consommation de soins au cours du suivi.....	32
Tableau 9 : Synthèse des résultats des analyses de sensibilité	37

Liste des figures

Figure 1 : Méthode de calcul du nombre d'années de vie pondérées par la qualité .	13
Figure 2 : Box-plot du score d'utilité à chaque visite de suivi	29
Figure 3 : Intervalle de confiance du bénéfice net incrémental à 6 mois (valorisation des séjours hospitaliers par les tarifs T2A)	34
Figure 4 : Courbe d'acceptabilité à 6 mois de suivi (valorisation des séjours hospitaliers par les tarifs T2A).....	34
Figure 5 : Intervalle de confiance du bénéfice net incrémental à 36 mois (valorisation des séjours hospitaliers par les tarifs T2A)	35
Figure 6 : Courbe d'acceptabilité à 36 mois de suivi (valorisation des séjours hospitaliers par les tarifs T2A).....	36

Références

1. Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*. 13 janv 1996;312(7023):71-2.
2. Demange MK, Fregni F. Limits to clinical trials in surgical areas. *Clin Sao Paulo Braz*. 2011;66(1):159-61.
3. Niforatos JD, Zheutlin AR, Putman MS, Weaver M, Chaitoff A. Trends in Published Clinical Trial Phases Among Surgical Specialties, 2007-2017. *Ann Surg*. 1 mai 2021;273(5):e178-9.
4. Rawlins MD. Crossing the fourth hurdle. *Br J Clin Pharmacol*. juin 2012;73(6):855-60.
5. Andréani E. Le coût d'opportunité. *Rev Économique*. 1967;18(5):840-58.
6. Stuart EA, Ackerman B, Westreich D. Generalizability of Randomized Trial Results to Target Populations: Design and Analysis Possibilities. *Res Soc Work Pract*. 1 juill 2018;28(5):532-7.
7. Ramsey SD, Willke RJ, Glick H, Reed SD, Augustovski F, Jonsson B, et al. Cost-effectiveness analysis alongside clinical trials II-An ISPOR Good Research Practices Task Force report. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. mars 2015;18(2):161-72.
8. Loudon K, Treweek S, Sullivan F, Donnan P, Thorpe KE, Zwarenstein M. The PRECIS-2 tool: designing trials that are fit for purpose. *BMJ*. 8 mai 2015;350:h2147.
9. Mariette C, Briez N, Denies F, Dervaux B, Duhamel A, Guilbert M, et al. Use of biological mesh versus standard wound care in infected incisional ventral hernias, the SIMBIOSE study: a study protocol for a randomized multicenter controlled trial. *Trials*. 7 mai 2013;14:131.
10. Haute Autorité de Santé HAS. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Saint-Denis La Plaine; 2020.
11. Le Pen C, Lévy P. L'évaluation médico-économique: concepts et méthodes. Rouen, France: Le Grand Métier; 2018. 172 p.
12. Andrade LF, Ludwig K, Goni JMR, Oppe M, de Pouvourville G. A French Value Set for the EQ-5D-5L. *Pharmacoeconomics*. 2020;38(4):413-25.
13. Ramos-Goñi JM, Pinto-Prades JL, Oppe M, Cabasés JM, Serrano-Aguilar P, Rivero-Arias O. Valuation and Modeling of EQ-5D-5L Health States Using a Hybrid Approach. *Med Care*. juill 2017;55(7):e51-8.

14. Manca A, Hawkins N, Sculpher MJ. Estimating mean QALYs in trial-based cost-effectiveness analysis: the importance of controlling for baseline utility. *Health Econ.* mai 2005;14(5):487-96.
15. Jayadevappa R, Cook R, Chhatre S. Minimal important difference to infer changes in health-related quality of life-a systematic review. *J Clin Epidemiol.* sept 2017;89:188-98.
16. Le QA. Probabilistic mapping of the health status measure SF-12 onto the health utility measure EQ-5D using the US-population-based scoring models. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil.* mars 2014;23(2):459-66.
17. Azur MJ, Stuart EA, Frangakis C, Leaf PJ. Multiple imputation by chained equations: what is it and how does it work? *Int J Methods Psychiatr Res.* 24 févr 2011;20(1):40-9.
18. Lefrant JY, Garrigues B, Pribil C, Bardoulat I, Courtial F, Maurel F, et al. The daily cost of ICU patients: A micro-costing study in 23 French Intensive Care Units. *Anaesth Crit Care Pain Med.* juin 2015;34(3):151-7.
19. Raft J, Millet F, Meistelman C. Example of cost calculations for an operating room and a post-anaesthesia care unit. *Anaesth Crit Care Pain Med.* août 2015;34(4):211-5.
20. Patel S, Lindenberg M, Rovers MM, van Harten WH, Ruers TJM, Poot L, et al. Understanding the Costs of Surgery: A Bottom-Up Cost Analysis of Both a Hybrid Operating Room and Conventional Operating Room. *Int J Health Policy Manag.* 1 mars 2022;11(3):299-307.
21. Severens JL, Boo TMD, Konst EM. UNCERTAINTY OF INCREMENTAL COST-EFFECTIVENESS RATIOS: A Comparison of Fieller and Bootstrap Confidence Intervals. *Int J Technol Assess Health Care.* juill 1999;15(3):608-14.
22. Siani C, de PERETTI C, Moatti JP. Revisiting methods for calculating confidence re- gion for ICERs ? Are Fieller's and bootstrap meth- ods really equivalent ? :28.
23. Quinet E. L'évaluation socioéconomique des investissements publics. FRA: France Stratégie; 2013 sept.
24. Téhard B, Detournay B, Borget I, Roze S, De Pourville G. Value of a QALY for France: A New Approach to Propose Acceptable Reference Values. *Value Health.* 1 août 2020;23(8):985-93.
25. Ministerie van Volksgezondheid W en S. Kosteneffectiviteit in de praktijk - Rapport - Zorginstituut Nederland. Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; 2015 juin.
26. Fenwick E, O'Brien BJ, Briggs A. Cost-effectiveness acceptability curves – facts, fallacies and frequently asked questions. *Health Econ.* 2004;13(5):405-15.

27. Law-Ki C, Robineau C, Garnier N, Guenfoudi MP, Lazzarotti A, Cheynel N, et al. Cost of complex abdominal wall reconstruction with biological prostheses in a French public hospital. *J Visc Surg.* oct 2018;155(5):349-53.
28. Chatterjee A, Krishnan NM, Rosen JM. Complex ventral hernia repair using components separation with or without biologic mesh: a cost-utility analysis. *Ann Plast Surg.* avr 2015;74(4):471-8.
29. Schneeberger S, Phillips S, Huang LC, Pierce RA, Etemad SA, Poulouse BK. Cost-Utility Analysis of Biologic and Biosynthetic Mesh in Ventral Hernia Repair: When Are They Worth It? *J Am Coll Surg.* 1 janv 2019;228(1):66-71.
30. Charleux-Muller D, Romain B, Boisson C, Velten M, Brigand C, Lejeune C. Cost-effectiveness analysis of resorbable biosynthetic mesh in contaminated ventral hernia repair. *J Visc Surg.* août 2022;159(4):279-85.
31. Rosen MJ, Krpata DM, Petro CC, Carbonell A, Warren J, Poulouse BK, et al. Biologic vs Synthetic Mesh for Single-stage Repair of Contaminated Ventral Hernias: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg.* 1 avr 2022;157(4):293-301.
32. Harris HW, Primus F, Young C, Carter JT, Lin M, Mukhtar RA, et al. Preventing Recurrence in Clean and Contaminated Hernias Using Biologic Versus Synthetic Mesh in Ventral Hernia Repair: The PRICE Randomized Clinical Trial. *Ann Surg.* 1 avr 2021;273(4):648-55.
33. Miserez M, Lefering R, Famiglietti F, Mathes T, Seidel D, Sauerland S, et al. Synthetic Versus Biological Mesh in Laparoscopic and Open Ventral Hernia Repair (LAPSYS): Results of a Multinational, Randomized, Controlled, and Double-blind Trial. *Ann Surg.* 1 janv 2021;273(1):57-65.

Annexes

Liste des Annexes

Annexe 1 : Tableau du nombre de patients avec au moins une complication générale selon la nature de la complication, la période (ou date) et le bras de traitement	52
--	----

Annexe 1 : Tableau du nombre de patients avec au moins une complication générale selon la nature de la complication, la période (ou date) et le bras de traitement

Complications générales	Bras	de V2 à V4	à V4	de V2 à V7	à V7
Respiratoires	« Soins de paroi »	0 (0 vm)	0 (0 vm)	0 (0 vm)	0 (0 vm)
	« Bioprothèse »	0 (1 vm)	0 (1 vm)	0 (1 vm)	0 (0 vm)
Cardiaques	« Soins de paroi »	0 (0 vm)	0 (0 vm)	0 (0 vm)	0 (0 vm)
	« Bioprothèse »	0 (1 vm)	0 (1 vm)	0 (1 vm)	0 (0 vm)
Thromboemboliques	« Soins de paroi »	1 (0 vm)	1 (0 vm)	1 (0 vm)	0 (0 vm)
	« Bioprothèse »	0 (1 vm)	0 (1 vm)	0 (1 vm)	0 (0 vm)
Sepsis	« Soins de paroi »	0 (0 vm)	0 (0 vm)	0 (0 vm)	0 (0 vm)
	« Bioprothèse »	1 (1 vm)	0 (1 vm)	1 (1 vm)	0 (0 vm)
Immunologiques	« Soins de paroi »	0 (0 vm)	0 (0 vm)	0 (0 vm)	0 (0 vm)
	« Bioprothèse »	0 (1 vm)	0 (1 vm)	0 (1 vm)	0 (0 vm)
Autres	« Soins de paroi »	1 (0 vm)	0 (0 vm)	1 (0 vm)	0 (0 vm)
	« Bioprothèse »	0 (1 vm)	0 (1 vm)	0 (1 vm)	0 (0 vm)
Toutes	« Soins de paroi »	2 (0 vm)	1 (0 vm)	2 (0 vm)	0 (0 vm)
	« Bioprothèse »	1 (1 vm)	0 (1 vm)	1 (1 vm)	0 (0 vm)

vm : valeurs manquantes

AUTEUR : Nom : CAMPOS Prénom : Léo

Date de Soutenance : 21/10/2022

Titre de la Thèse : Les bioprothèses sont-elles coût/efficaces dans la prise en charge des éventrations complexes infectées ? L'expérience du CHU de Lille

Thèse - Médecine - Lille 2022

Cadre de classement : Santé Publique

DES + FST ou option : Santé Publique

Mots-clés : Bioprothèse, Eventration, Evaluation médico-Économique

Résumé :

Contexte : L'objectif principal de l'étude SIMBIOSE, essai prospectif randomisé multicentrique de phase III en simple aveugle est de comparer deux prises en charge des éventrations infectées : soins de paroi usuels versus pose d'une bioprothèse pour les patients porteurs d'une éventration avec infection active de grade 4. Au vu du caractère pragmatique de l'essai, une évaluation économique est prévue dans les objectifs secondaires.

Matériel et Méthodes : L'évaluation économique portera sur les patients du CHU de Lille (10 dans le bras expérimental et 11 dans le bras contrôle). Le Rapport Différentiel Coût-Résultat (RDCR) est calculé en rapportant la différence du coût entre les deux bras à la différence d'efficacité (années de vie pondérées par la qualité (QALY) ou complications). Les analyses sont effectuées sur deux horizons temporels : 6 mois et 36 mois. Les coûts directs médicaux hospitaliers et ambulatoires sont pris en compte dans l'analyse. La qualité de vie des patients est appréhendée à l'aide du questionnaire EQ-5D-5L™ et SF12v2™. L'intervalle de confiance du RDCR est estimée par la méthode de Fieller.

Résultats : Le coût par complication évitée est de 14.465€ à 6 mois. Une différence de QALY de 0,047 est trouvée en faveur du bras « Bioprothèse » pour un coût supplémentaire de 6.798,25€. Le RDCR s'établit à 219.864€, une valeur très élevée par rapport aux standards habituellement retenus. En fixant la valeur de la disposition à payer à 80.000€ par QALY, la pose d'une bioprothèse à une faible probabilité d'être coût-efficace par rapport aux soins de parois usuels (16,5%). La pose d'une bioprothèse n'est pas coût-efficace si la disposition à payer pour une année de vie pondérée par la qualité est inférieure à 38.000€. A 36 mois, 100% des patients ont eu au moins une complication locale. Le coût d'une complication évitée est de 3.605€. Les résultats de l'analyse coût-efficacité s'améliorent. Les différentiels d'efficacité et de coûts entre les bras de traitement s'établissent respectivement à 0,181 QALY et 4.043,50€ conduisant à un RDCR de 40.321€ par QALY. En retenant une disposition à payer de 80000€ par QALY, la probabilité que la pose d'une bioprothèse soit coût-efficace par rapport aux soins de parois usuels s'accroît mais reste faible (58%).

Conclusion : L'analyse n'a pas permis de montrer que l'utilisation des bioprothèses est coût-efficace dans les éventrations infectées de grade 4 par rapport aux soins usuels de paroi.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Philippe AMOUYEL

Assesseurs : Monsieur le Professeur Guillaume PIESEN
Monsieur le Docteur Luc DAUCHET

Directeur : Monsieur le Docteur Benoit DERVAUX