

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 08 octobre 2021
Par M. Thomas Barthe**

**Impact économique de la thrombectomie mécanique dans la prise en charge
des accidents vasculaires cérébraux ischémiques**

Membres du jury :

Président :

Monsieur Eric Sergheraert, Professeur de législation et docteur en pharmacie,
faculté de pharmacie de Lille

Assesseur :

Madame Claire Pinçon, Maître de conférences en Biomathématiques, faculté de
pharmacie de Lille

Membres extérieurs :

Madame Anne-Laure Bocquet, Directrice médico-économie et accès au marché,
Stryker

Madame Marine Sion, Docteur en pharmacie, Chef de projet scientifique, Haute
autorité de santé

Monsieur Pierre Chiquet, Docteur en pharmacie, pharmacien titulaire, pharmacie
du Tilleul

Monsieur Thomas Rémy, Docteur en pharmacie, pharmacien titulaire, pharmacie
de Beaumont

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.



Faculté de Pharmacie de Lille

1 rue Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CED

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective	Régis BORDET
Vice-présidente ressources	Georgette DAL
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-doyen et Assesseur à la recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux relations internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL

M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique

M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques

Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques

M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurye	Immunologie

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

À ma tante, le Docteur Lise Barthe

Remerciements

Cette thèse est l'aboutissement de nombreux mois de travail et mérite de chaleureux remerciements.

Aux membres du jury

A mon président de jury, monsieur le professeur Eric Sergheraert, qui a porté de l'intérêt à mon travail et qui m'a fait l'honneur de présider cette thèse.

A ma directrice de thèse, le maître de conférences Claire Pinçon pour son suivi et ses encouragements tout au long de mon cursus universitaire.

A Anne-Laure Bocquet pour son suivi et ses précieuses remarques qui ont permis d'améliorer la qualité de cette réflexion.

Aux docteurs Marine Sion, Thomas Rémy et Pierre Chiquet qui ont accepté de me soutenir et de s'investir dans l'aventure de cette thèse.

A ma famille, amis et collègues

A mes parents, à ma sœur et mon frère pour leur soutien durant l'élaboration de ce travail et pendant mes études de Pharmacie.

A mes amis pour leurs encouragements.

A mes collègues Jean-Michel, Raffaele et Pascal pour leur partage de connaissances et leur soutien.

Liste des tableaux

Tableau 1 : Différentes causes cardiaques d'infarctus cérébraux (24)	42
Tableau 2 : Syndromes carotidiens (22)	45
Tableau 3 : Syndromes vertébro-basilaires (22)	45
Tableau 4 : Sensibilité et spécificité des échelles de diagnostic	47
Tableau 5 : Stratégie de recherche	56
Tableau 6 : Algorithmes utilisés pour la revue de la littérature	56
Tableau 7 : Sélection des études selon les critères PICO	56
Tableau 8 : Résultats de la recherche Pubmed-Medline	57
Tableau 9 : Liste des articles retenus dans la revue de littérature	58
Tableau 10 : Score d'indépendance fonctionnelle (mRS) (58)	63
Tableau 11 : TICI score (59)	64
Tableau 12 : Principaux résultats d'efficacité et sécurité des études sélectionnées (60)..	65
Tableau 13 : Principaux résultats d'efficacité et sécurité de l'étude DAWN (9)	67
Tableau 14 : types de coûts dans l'analyse médico-économique	74
Tableau 15 : Stratégie de recherche	80
Tableau 16 : Algorithmes utilisés pour la revue de la littérature	80
Tableau 17 : Sélection des études selon les critères PICO	80
Tableau 18 : Résultats de la recherche Pubmed-Medline	81
Tableau 19 : Liste des articles retenus dans la revue de littérature économique suivant l'algorithme de recherche n°2	82
Tableau 20 : Liste des articles retenus dans la revue manuelle de littérature économique	83
Tableau 21 : Résultats des études de coût-efficacité sélectionnées dans la revue de la littérature	94
Tableau 22 : Résultats de l'étude de Pizzo et al.	96
Tableau 23 : Résultats de l'étude de Peultier et al.	96
Tableau 24 : Résultats de l'étude de Khunte et al.	96
Tableau 25 : Résultats de l'étude de Kunz et al.	97
Tableau 26 : Liste des centres pratiquant la thrombectomie mécanique	102
Tableau 27 : Perte de productivité liée à l'AVC en Australie (2020)	105
Tableau 28 : Population cible de l'analyse d'impact budgétaire Australienne	107
Tableau 29 : Population rejointe de l'analyse d'impact budgétaire Australienne	108
Tableau 30 : Coûts d'admission par jour dans les structures de soin (AUSS)	112

Tableau 31 : Coûts moyens à court-terme suivant le schéma thérapeutique du patient (AUS\$)	113
Tableau 32 : Coûts moyens à court terme par mRS en fonction du traitement et du nombre de jours passés « à la maison » dans les 90 premiers jours	113
Tableau 33 : Coûts trimestriels à moyen terme (3 à 12 mois) stratifiés par mRS.....	114
Tableau 34 : Coûts trimestriels à long terme par mRS et par patient (après 12 mois) .	114
Tableau 35 : Probabilités de décès liées à l'âge et l'état de santé des patients.....	116
Tableau 36 : Hazard ratio par mRS	117
Tableau 37 : Probabilités trimestrielles de récurrence.....	117
Tableau 38 : Probabilités de transition entre les différents états de santé.....	118
Tableau 39 : Répartition des patients traités par MT+ IVT en fonction de leur état de santé à trois mois	119
Tableau 40: Répartition des patients traités par IVT en fonction de leur état de santé à 3 mois.....	119
Tableau 41 : Répartition des patients traités par MT+IVT dans les différents états de santé à chaque cycle	121
Tableau 42 : Répartition des patients traités par IVT dans les différents états de santé à chaque cycle	122
Tableau 43 : La répartition des patients traités par MT+IVT dans l'état de santé post-récurrence à chaque cycle depuis différents états de santé	123
Tableau 44 : La répartition des patients traités par IVT dans l'état de santé post-récurrence à chaque cycle depuis différents états de santé	124
Tableau 45 : Impact budgétaire de la prise en charge des 1907 AVCi suivant la distribution à 3 mois des patients EXTEND-IA	125
Tableau 46 : Total des coûts par mRS à 90 jours en fonction du traitement reçu (arbre de décision).....	126
Tableau 47 : Total des coûts par cycle en fonction du traitement reçu (modèle de Markov).....	127
Tableau 48 : Impact budgétaire de la prise en charge des 1907 AVCi suivant la distribution à 3 mois des patients HERMES	129
Tableau 49 : Impact budgétaire de la prise en charge des 1907 AVCi suivant la distribution à 3 mois des patients EXTEND-IA	130
Tableau 50 : Echelle de Cincinnati (136)	147
Tableau 51 : Echelle de Los Angeles (137).....	147
Tableau 52 : Index de Barthel.....	148

Tableau 53 : National Institute of Health Stroke Score(138)	149
Tableau 54 : Score d'indépendance fonctionnelle (mRS) (58)	150
Tableau 55 : TICI score (59)	151
Tableau 56 : Perte de productivité due à la diminution de l'emploi par âge en Australie (2020)	157
Tableau 57 : Perte de productivité due à l'absentéisme par âge en Australie (2020)	157
Tableau 58 : Perte de productivité liée au présentéisme par âge en Australie (2020) ...	157
Tableau 59 : Perte de productivité liée aux décès prématurés par âge en Australie (2020)	158
Tableau 60 : Perte de productivité due à la continuité des soins assurés par les proches	158

Liste des figures

Figure 1 : Agir VITE en reconnaissant les symptômes de l'AVC.....	30
Figure 2 : Schématisation de l'AVC ischémique	33
Figure 3 : Proportion de DALYs (%) en fonction des pathologies les plus invalidantes dans les pays en développement (2013)	35
Figure 4 : Proportion de DALYs (%) en fonction des pathologies les plus invalidantes dans les pays développés (2013)	35
Figure 5 : AVCi entraîne une réduction du flux sanguin intracérébral en gradient depuis la core ou zone infarctée (rouge), puis la pénombre ischémique (bleu) et l'oligémie (violet) jusqu'à un cortex cérébral normalement perfusé	37
Figure 6 : Evolution spatio-temporelle de la physiopathologie de l'AVCi (5)	38
Figure 7 : Schématisation de la cascade ischémique (20)	38
Figure 8 : Phase inflammatoire post-ischémique (20).....	40
Figure 9 : Répartition des différentes causes des AVCi selon le registre de la German Stroke Data Bank (24).....	41
Figure 10 : Répartition des différentes étiologies cardiaques en fonction de leur fréquence d'apparition (24).....	43
Figure 11 : Système anastomotique cérébral de suppléance et polygone de Willis.....	44
Figure 12 : Score ASPECTS.....	48
Figure 13 : Déploiement d'un stent retriever dans une artère intracérébrale et retrait du caillot	50
Figure 14 : Méthode de sélection des articles dans la revue de littérature	58
Figure 15 : Exemple de calcul d'un QALY	74
Figure 16 : Structure de l'évaluation médico-économique.....	75
Figure 17 : Plan d'efficience	76
Figure 18 : Résultat d'une simulation stochastique (MonteCarlo) dans le plan coût et efficacité.....	78
Figure 19 : Modèle médico-économique intégrant un arbre de décision à court terme et un modèle de Markov à long terme	79
Figure 20 : Méthode de sélection des articles dans la revue de littérature économique..	82
Figure 21 : Structure du modèle à court et long terme.....	109
Figure 22 : Arbre de décision à court terme et modèle de Markov à long terme	110
Figure 23 : Nombre de jours passés à la maison dans les trois premiers mois en fonction du schéma thérapeutique.....	112

Figure 24 : Distribution en pourcentage des patients à 3 mois suivant leur score mRS dans le groupe contrôle et dans le groupe intervention d'après l'étude Extend IA (130)	115
Figure 25 : Evolution des cohortes en fonction des années et du traitement reçu	120
Figure 26 : Impact budgétaire cumulé sur cinq ans	126
Figure 27 : Analyse de sensibilité déterministe (Diagramme de Tornado).....	128
Figure 28: Caractéristiques des patients EXTEND IA à l'inclusion	159

Abréviations

AHA/ASA: American Heart Association / American Stroke Association

ACA : Artère cérébrale antérieure

ACM : Artère cérébrale moyenne

ACP : Artère cérébrale postérieure

ACB : Analyse coût-bénéfice

ACE : Analyse coût-efficacité

ACU : Analyse coût-utilité

AIB : Analyse d'impact budgétaire

AIHW: Australian Institute of Health and Welfare

AIT : Accident ischémique transitoire

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ASPECT : Alberta Stroke Program Early CT Score

AVC : Accident vasculaires cérébral

AVCi ou AIS : Accident vasculaire cérébral ischémique

BHE : Barrière hémato-encéphalique

DALY : Disability adjusted life years

EME: Evaluation medico-économique

Eunethta: European network for health technology assessment

ESO : European stroke organization

HTA : Health technology assessment

ICER : Incremental cost-effectiveness ratio

IL-1 β : interleukine 1 bêta

IV : Intraveineux

INVS : Institut national de veille sanitaire

LVO : Large vessel occlusion

MSAC : Medical Services Advisory Committee

NOS : Oxyde nitrique synthase

NO : Monoxyde d'azote

NHS : National Health Service

NIHSS : National Institute of Health Stroke Score

NF- κ B : Nuclear factor-kappa B

PIB : Produit intérieur brut

PSS : Personal Social Services

RDCR : Ratio différentiel coût résultat

SAFE : Stroke alliance for Europe

SFNR : Société française de neuroradiologie

SFR : Société française de radiologie

TICI : Thrombolysis in cerebral infarction

TM ou MT : Thrombectomie mécanique

TNF α : Facteur de Nécrose Tumorale alpha

TIA : Thrombolyse intra-artérielle

TIV : Thrombolyse intra-veineuse

tPA (r-tPA) : Activateurs tissulaires du plasminogène (recombinant)

UNV : Unité neurovasculaire
WTP : Willingness to pay
YLL: Years of life lost
YLD: Years lost due to disability

Table des matières

Remerciements	15
Liste des tableaux	17
Liste des figures	21
Abréviations	23
Table des matières	25
Introduction	29
Partie I : Contexte	31
I-Fardeau de la maladie	33
1. Définition de la pathologie	33
2. Données épidémiologiques	34
a. Prévalence – Incidence et taux de mortalité	34
b. Espérance de vie corrigée de l'incapacité ou DALY	34
3. Fardeau économique de la maladie	36
4. Physiopathologie de l'AVC ischémique	37
a. Phase vasculaire (19)	37
b. Phase de dérèglement métabolique	38
c. Phase inflammatoire	39
d. Apoptose (23)	40
5. Etiologie	40
a. Macroangiopathies	41
b. Microangiopathies	41
c. Cardiopathies emboligènes	41
6. Localisation des accidents vasculaires cérébraux ischémiques	43
a. Vascularisation cérébrale – rappels anatomiques	43
b. Syndromes neuro-vasculaires	44
7. Facteurs de risques	46
a. Facteurs de risques modifiables	46
b. Facteurs de risques non modifiables	46
II- Prise en charge de l'AVC ischémique	46
1. Diagnostic	47
a. Signes cliniques	47
b. Imagerie	48
2. Traitement par thrombolyse intraveineuse	49
3. Traitement par thrombectomie mécanique	49

a.	Thrombectomie mécanique avec stent retriever.....	50
b.	Thrombectomie mécanique avec dispositif de thrombo-aspiration.....	51
Partie II : Adoption d'un traitement (perspective clinique).....		53
I-Evaluation clinique pour l'indication concernée.....		55
1.	Historique.....	55
2.	Revue de la littérature des évidences cliniques.....	55
a.	Intervention et choix du comparateur.....	55
b.	Stratégie de recherche.....	56
c.	Sélection des études.....	56
d.	Identification des études incluses.....	57
3.	Résumés des études.....	59
a.	MR CLEAN.....	59
b.	EXTEND-IA.....	59
c.	ESCAPE.....	60
d.	SWIFT PRIME.....	60
e.	REVASCAT.....	60
f.	THRACE.....	61
g.	DAWN.....	61
h.	DEFUSE-3.....	62
i.	RESILIENT.....	62
4.	Critères d'efficacité et résultats.....	63
a.	Principaux critères d'efficacité et sécurité.....	63
b.	Résultat des essais cliniques.....	64
5.	Guidances cliniques.....	68
a.	Recommandations thérapeutiques de l'ESO/ ESMINT (2015).....	68
b.	Recommandations thérapeutiques de la SFNR (2015).....	68
c.	Recommandations thérapeutiques de l'AHA/ASA (2018).....	68
Partie III : Adoption d'un traitement (perspective médico-économique).....		69
I-Evaluation médico-économique.....		71
1.	Principes et objectifs.....	71
2.	Données structurantes de l'EME.....	72
a.	Type d'analyse.....	72
b.	Perspective.....	72
c.	Horizon temporel.....	73
d.	Choix du taux d'actualisation.....	73
e.	Population d'intérêt.....	73

f.	Choix des interventions à comparer	73
3.	Données requises pour l'évaluation médico-économique	73
a.	Différents types de coûts	73
b.	Données d'efficacité et d'utilité	74
4.	Modélisation	76
a.	Les arbres de décision	76
b.	Modèle de Markov	77
c.	Sensibilités	77
5.	Revue de la littérature des évidences économiques	80
a.	Intervention et choix du comparateur	80
b.	Stratégie de recherche	80
c.	Sélection des études	80
d.	Identification des études incluses	81
6.	Résumés des études de coût-utilité	84
7.	Résultats des études de cout-utilité	92
a.	Sous-groupe : patients pris en charge tardivement	96
b.	Sous-groupe : patients présentant une occlusion M2	96
c.	Sous-groupe : patients âgés	97
 Partie IV : Développement d'un modèle médico-économique dans un contexte australien particulier.....		99
I-Résumé		101
II-Contexte de l'analyse		101
1.	Données épidémiologiques australiennes relatives à l'AVCi.....	101
2.	Sous-utilisation de la thrombectomie mécanique	102
3.	Barrières et inégalités d'accès au traitement	102
a.	Accès géographique aux unités de traitement.....	102
b.	Circuit patient et coordination	104
4.	Fardeau économique de l'AVCi.....	104
5.	Effcience versus impact financier	105
III-Caractéristiques de l'analyse d'impact budgétaire		106
1.	Définition.....	106
2.	Choix structurant de l'analyse	106
a.	Type d'analyse	106
b.	Perspective	106
c.	Horizon temporel.....	106
d.	Scénarios de traitements à comparer	106
e.	Choix du taux d'actualisation	107

f. Correction de demi-cycle	107
3. Population d'intérêt	107
4. Structure du modèle	108
5. Types de coûts à considérer	111
a. Coûts à court terme	111
b. Coûts à moyen terme	113
c. Coûts à long terme	114
6. Choix des données cliniques nécessaires au calcul de l'impact budgétaire	115
a. mRS à 90 jours	115
b. Mortalité	115
c. Récurrence	117
d. Probabilités de transition	118
IV-Modélisation	119
1. Répartition des patients à 90 jours	119
2. Répartition des patients à partir de 90 jours	120
3. Impact budgétaire	125
4. Analyse de sensibilité	128
V-Discussion	129
VI-Conclusion de l'analyse	130
Conclusion	133
Bibliographie	135
Annexe 1	147
Annexe 2	153
Annexe 3	155
Annexe 4	157
Annexe 5	159

Introduction

L'AVC tue.

L'AVC est invalidant.

L'AVC peut être traité.

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) sont un enjeu de santé publique d'envergure mondiale. D'après l'OMS, l'AVC serait la deuxième cause de mortalité dans le monde et la troisième cause de mortalité dans les pays développés. Chaque année, les accidents vasculaires cérébraux sont responsables de près de 4,4 millions de décès dans le monde (1). En plus du risque accru de mortalité, l'AVC serait la deuxième pathologie la plus invalidante parmi les dix premières causes d'invalidité au niveau mondial (2). En effet, 2/3 des personnes ayant été touchées conservent des séquelles (3).

Au-delà du pronostic lourd et de la dépendance induite par l'AVC, les dépenses de santé traduites en coûts directs médicaux (liés au soins) et coûts indirects (liés à la perte de productivité des patients) font de cette pathologie un véritable fardeau économique.

Les accidents vasculaires cérébraux sont classiquement répartis en deux types(1) :

- les AVC dits ischémiques (AVCi) causés par l'occlusion d'une artère intracérébrale entraînant une modification de l'afflux sanguin jusqu'aux cellules parenchymateuses. Ils sont à eux seuls responsables de 80% des accidents vasculaires cérébraux
- les AVC dits hémorragiques causés par la rupture de la paroi d'une artère du cerveau

L'objectif principal du traitement des AVC ischémiques est de restaurer l'afflux sanguin nutritif nécessaire à la survie des tissus cérébraux. L'arsenal thérapeutique pour la prise en charge des AVCi intègre :

- un traitement thrombolytique administré par voie intraveineuse dans les 4h30 suivant l'apparition des premiers symptômes
- un traitement par voie endovasculaire réalisé grâce à un acte de « thrombectomie mécanique ». Cet acte consiste à aller chercher le caillot sanguin obstruant l'artère grâce à un dispositif médical de type stent retriever ou cathéter d'aspiration.

C'est en 2015, grâce à la publication de l'étude randomisée contrôlée MR CLEAN (51) que l'efficacité de la thrombectomie mécanique est démontrée pour la première fois chez les patients victimes d'un AVCi avec occlusion d'une artère de gros calibre se présentant dans les 6 heures suivant l'apparition des premiers symptômes. En 2018, la publication des études DAWN (4) et DEFUSE-3 (5) a permis de démontrer l'efficacité de la thrombectomie mécanique avec une fenêtre de traitement plus large respectivement de 6 à 24 heures et 6 à 16 heures.

L'expression « Time is brain » ou en français « le temps c'est du cerveau » rappelle l'urgence thérapeutique associée aux AVCi. Ainsi, un diagnostic et un traitement précoces permettent d'envisager un pronostic plus favorable pour le patient (**Figure 1**).

Figure 1 : Agir VITE en reconnaissant les symptômes de l'AVC



La présente thèse porte sur l'adoption de la thrombectomie mécanique par usage de stent retriever et son impact économique vue au travers de l'évaluation médico-économique.

Nous voudrions grâce à ce travail faire un état des lieux des preuves scientifiques publiées permettant de démontrer la valeur et l'opportunité significative d'investir dans ce traitement innovant.

Dans la première partie, nous nous attarderons sur le contexte associé à l'AVC depuis la définition de la pathologie jusqu'à sa prise en charge puis nous établirons dans la seconde partie un état des lieux de la littérature clinique démontrant le bénéfice clinique associé à la procédure de thrombectomie mécanique par usage de stent retriever.

Dans une troisième partie nous rappellerons l'intérêt de l'évaluation médico-économique dans le contexte d'adoption d'une innovation médicale. D'autre part, nous nous intéresserons aux preuves économiques publiées portant sur l'usage du stent retriever.

Nombreux sont les patients qui encore aujourd'hui ne peuvent bénéficier d'une prise en charge endovasculaire. Plusieurs barrières telles que l'éloignement géographique des patients, le manque de ressources infrastructurelles, humaines et économiques sont souvent pointées du doigt. Dans la quatrième partie de cette thèse, nous avons choisi d'illustrer l'intérêt des modèles médico-économiques d'impact budgétaire dans le contexte sociétal bien particulier de l'Australie. En effet, le modèle d'impact budgétaire a pour but de démontrer tant d'un point de vue clinique qu'économique l'intérêt d'investir dans le parcours des patients pouvant être pris en charge par thrombectomie mécanique.

Partie I : Contexte

I- Fardeau de la maladie

1. Définition de la pathologie

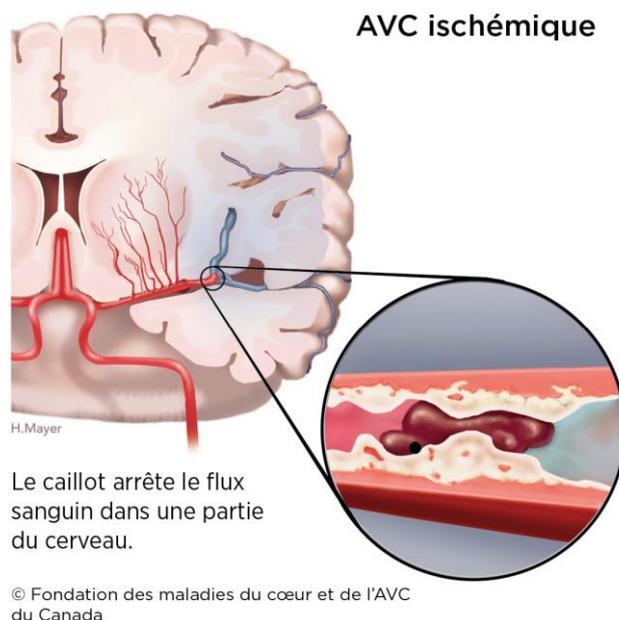
L'accident vasculaire cérébral est une pathologie aigüe qui peut être de deux types :

- Hémorragique, lorsque la paroi d'un vaisseau intracérébral se rompt produisant une hémorragie intracérébrale.
- Ischémique, que l'on observe dans la majorité des cas lorsqu'un vaisseau intracrânien est obstrué. Par convention, les épisodes durant moins de une heure sont considérés comme étant des accidents ischémiques transitoires (AIT) (6), et ceux plus persistants comme des accidents vasculaires cérébraux ischémiques (AVCi) qui représentent environ 80% des AVC. (3)

Qu'il soit ischémique ou hémorragique, l'AVC entraîne une modification du flux sanguin se traduisant par une mort cellulaire en quelques minutes si la zone normalement irriguée par ce même vaisseau n'est pas reperfusée. En effet, le cerveau est alimenté par le sang qui transporte à la fois de l'oxygène et des nutriments essentiels à la survie cellulaire. Lorsque celui-ci n'est plus irrigué, ce sont respectivement 1.9 millions, 14 milliards et 12 kilomètres de neurones, synapses et fibres myélinisées qui sont détruites chaque minute. En comparaison à un vieillissement physiologique, un AVC ischémique entraîne chaque heure un vieillissement prématuré de 3,6 années (7).

Les AVC sont des urgences thérapeutiques qui nécessitent une prise en charge rapide par des unités de soins hautement spécialisées. Dans le cadre de cette thèse, nous nous intéresserons exclusivement aux accidents vasculaires cérébraux ischémiques.

Figure 2 : Schématisation de l'AVC ischémique



2. Données épidémiologiques

a. Prévalence – Incidence et taux de mortalité

Même si l'on observe une diminution du taux d'incidence dans la plupart des pays développés depuis les années 1990, notamment grâce à l'amélioration de la prise en charge de certains facteurs de risques de l'AVC (meilleur contrôle de l'hypertension artérielle ou incitation à la diminution de la consommation de tabac par exemple), le nombre absolu de personnes affectées par un AVC dans le monde continue d'augmenter. Cette augmentation serait en partie liée au vieillissement des populations (8).

D'après l'OMS, l'AVC serait la deuxième cause de mortalité dans le monde et la troisième cause de mortalité dans les pays développés. L'OMS désigne d'ailleurs l'AVC comme étant une pandémie et projette une augmentation de l'incidence des AVC passant de 16 millions en 2005 à 23 millions en 2030 dans le monde (1).

A titre d'exemple, en France, on dénombre entre 100 000 et 145 000 AVC par an. Les accidents vasculaires cérébraux peuvent survenir tout au long de la vie mais l'incidence augmente fortement avec l'âge (le taux d'incidence double tous les dix ans après 55 ans) (9). L'âge moyen de survenue des AVC est de 70 ans chez l'homme et de 75 ans chez la femme et l'incidence est maximale (12 à 20 cas pour 1000) chez les patients entre 75 et 84 ans (10).

L'association Stroke Alliance For Europe (SAFE) a estimé qu'en Europe une augmentation de 34% du nombre d'AVC serait observée entre 2015 et 2035 (11).

Les taux de mortalité liés aux AVCi, présentés dans le rapport de la HAS (12) sont les suivants :

- 15 à 20% au terme du premier mois
- 50% après cinq ans

b. Espérance de vie corrigée de l'incapacité ou DALY

Les conséquences des AVC même lorsqu'ils sont pris en charge peuvent être très lourdes et la qualité de vie des patients est souvent très nettement diminuée. En France, il s'agit de la première cause de handicap physique acquis de l'adulte. En effet, deux tiers des personnes ayant été touchées conservent des séquelles (3). À la suite d'un AVC, les patients ont presque systématiquement besoin de rééducation et parfois même définitivement d'une aide extérieure pour la réalisation des tâches quotidiennes. D'après un bulletin épidémiologique de l'INVS (13), parmi les personnes vivant avec des séquelles liées à un AVC, 11,1% résident en institution et 86,8% ont des difficultés pour réaliser au moins une activité de la vie quotidienne. D'après la publication de Feigin et al.(2), l'AVC serait la deuxième pathologie après les cardiopathies ischémiques entraînant le plus de perte d'autonomie parmi les dix plus importantes causes au niveau mondial. Ce constat est à la fois observé dans les pays développés et en voie de développement (**Figure 3** et **Figure 4**).

La notion de DALY (Disability Adjusted Life Year) fait référence à la différence entre un état de santé parfait et l'état de santé réel d'un patient. Les DALYs se mesurent en faisant la somme entre les années de vies perdues du fait d'une mortalité précoce ou YLL (Years of Life Lost) et des années de vies passées avec un handicap ou YLD (Years Lost due to Disability)

Figure 3 : Proportion de DALYs (%) en fonction des pathologies les plus invalidantes dans les pays en développement (2013)

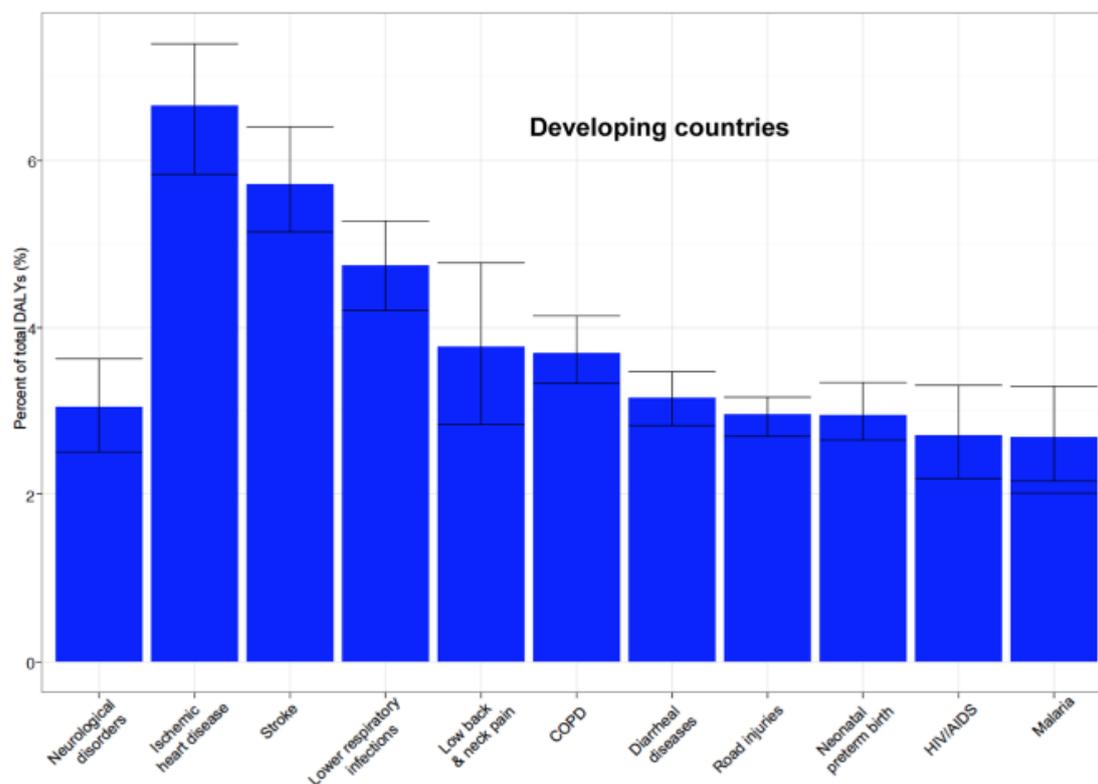
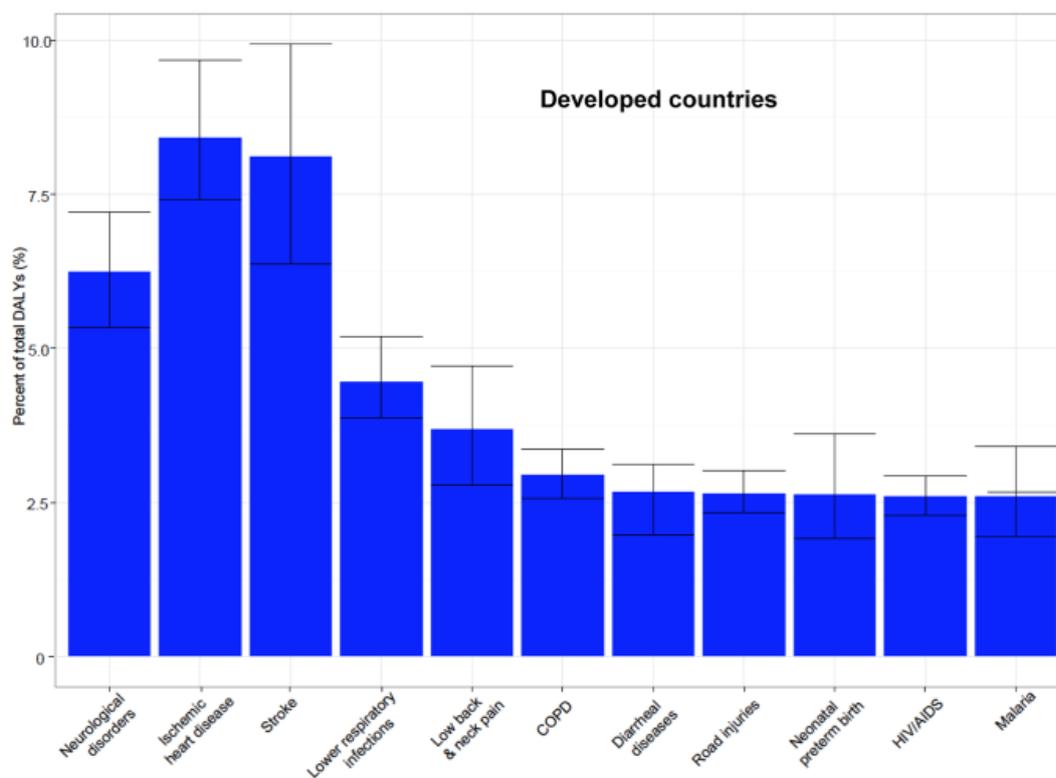


Figure 4 : Proportion de DALYs (%) en fonction des pathologies les plus invalidantes dans les pays développés (2013)



L'Organisation mondiale de la santé prédit une augmentation de 23 millions du nombre de DALYs perdus dus aux AVC ischémiques passant ainsi de 38 millions en 1990 à 61 millions à la fin de l'année 2020 (14).

Le 23 mai 2018, lors du deuxième sommet européen sur l'AVC, étaient présentées des projections de 2015 à 2035 reliées au fardeau de la maladie en Europe. Il semblerait qu'une augmentation de 25% du nombre de personnes survivant à un AVC et conservant des séquelles de manière chronique serait observée entre 2015 et 2035 (15).

3. Fardeau économique de la maladie

Même si la prise en charge de l'AVC semble être de plus en plus performante, à la suite d'un événement aigu, la morbidité associée à cette pathologie reste très importante.

Plusieurs types de coûts permettent d'appréhender le poids économique d'une maladie. Dans le Livre *Evaluation médico-économique : concepts et méthodes* (16), Claude Le Pen et Pierre Levy les décrivent de la manière suivante :

- « Coûts directs médicaux faisant référence aux ressources (biens et services) associés à la prise en charge de la pathologie (consultation, examens, dispositif médical, médicament, hospitalisation...) »
- « Coûts directs non médicaux référant les ressources non sanitaires utilisées pour le traitement (transports, aménagement du logement, aide domestique, services sociaux...) »
- « Coûts indirects médicaux correspondant aux coûts des pathologies futures non liées au traitement »
- « Coûts indirects non médicaux prenant en compte la perte de productivité (absentéisme, présentéisme) »

Les dépenses de santé traduites en coûts directs médicaux (liés au soins) et coûts indirects (liés à la perte de productivité des patients) sont à prendre en considération et font de cette pathologie un véritable fardeau économique.

En 2015, il a été estimé que l'AVC ischémique en Europe était responsable d'un coût total de 45 milliards d'euros dont 44% liés à des coûts directs médicaux. Parmi eux, 72% étaient imputables à des coûts hospitaliers. Beaucoup d'études semblent ne s'intéresser qu'aux coûts directs médicaux sous-estimant alors le fardeau économique qu'est l'AVC ischémique. En effet, toujours la même année, les coûts directs non médicaux étaient évalués à 15,9 milliards d'euros soit 35% du coût total de l'AVC ischémique en Europe. Les coûts indirects non médicaux prenant en compte la perte de productivité étaient estimés à 5,4 milliards d'euros représentant 12% du coût total de l'AVC ischémique en Europe (11).

Dans la méta-analyse de S. Rajsic et al. (17) publiée dans le *European Journal of Health Economics*, les coûts liés la rééducation et les soins infirmiers semblent être deux des plus importants contributeurs au coût total de l'AVC. Dans cette analyse reposant sur 42 articles, le coût total post-opératoire (*inpatient* et *outpatient*) plaçait les Etats-Unis en première position avec un total de 4850 dollars US par patient et par mois. Parmi les études de cette méta-analyse,

celles ne prenant en compte que les coûts après hospitalisation montraient la Grande-Bretagne en haut de la liste avec un total par patient et par mois équivalant à 883 dollars US.

L'étude allemande de Kolominsky-Rabas et al. (18) a montré que les coûts des soins de santé liés aux accidents vasculaires cérébraux en Allemagne augmenteront continuellement jusqu'en 2025. Les projections nationales pour la période 2006-2025 montraient entre 1,5 millions et 1,9 millions de nouveaux cas d'AVC, associés à un coût total respectif de 51,5 et 57,1 milliards d'euros. D'autre part, dans cette analyse, les auteurs ont estimé que la rééducation représentait 37% du coût total la première année et que par la suite, les soins ambulatoires constituaient le principal facteur de coûts.

4. Physiopathologie de l'AVC ischémique

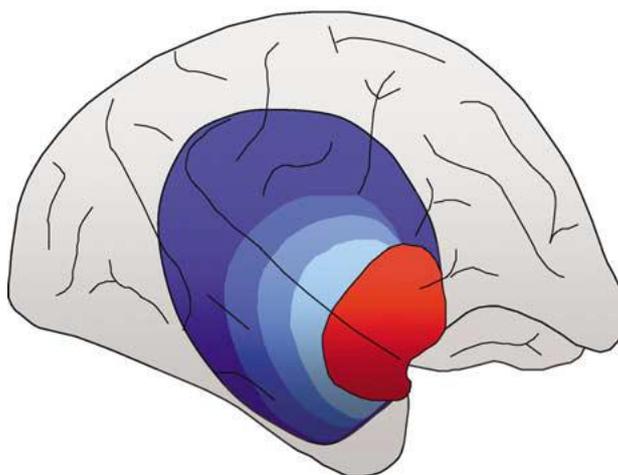
a. Phase vasculaire (19)

Parmi les 80% d'AVC dits ischémiques, 60% sont des occlusions de vaisseaux larges. Au plus le vaisseau est large au plus la modification de l'afflux sanguin jusqu'aux cellules parenchymateuses peut entraîner des conséquences importantes.

Le parenchyme cérébral situé à proximité du site d'occlusion se décompose en fonction du débit sanguin par gramme de tissus (20) :

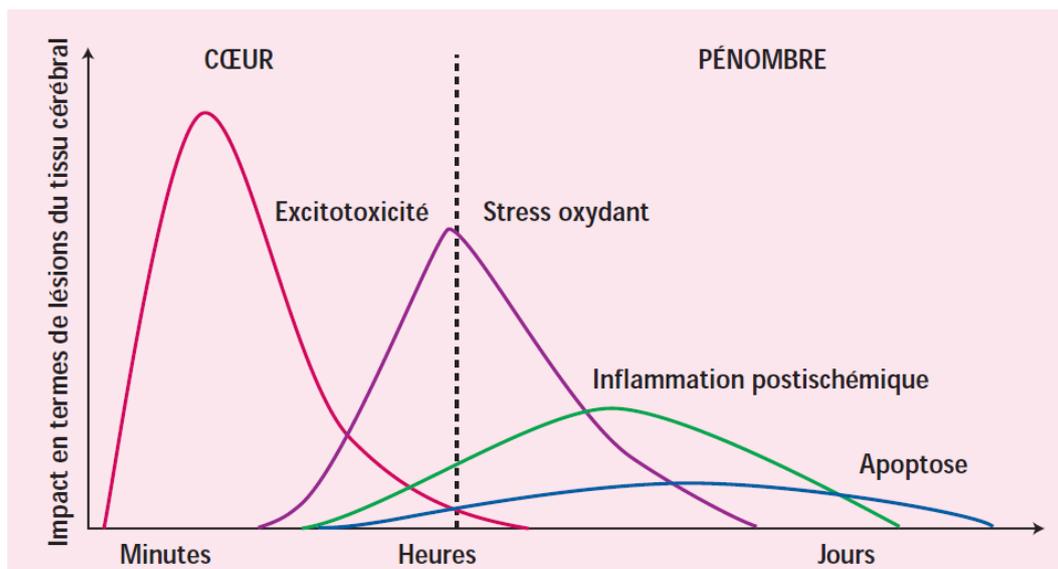
- Coeur ou infarctus cérébral (ischémie irréversible) : <10 ml /100 g / min
- Pénombre ischémique : 10-20 ml /100 g / min
- Oligémie : 20-50 ml /100 g / min

Figure 5 : AVCi entraîne une réduction du flux sanguin intracérébral en gradient depuis la core ou zone infarctée (rouge), puis la pénombre ischémique (bleu) et l'oligémie (violet) jusqu'à un cortex cérébral normalement perfusé



La nécrose du parenchyme cérébral apparaît lorsque le flux sanguin est maintenu plus de 3 minutes à un niveau inférieur à 10 ml /100 g / min (20). Il est important de garder à l'esprit qu'une rapide reperfusion de la pénombre peut éviter une mort neuronale plus massive lui conférant un caractère réversible. C'est d'ailleurs cette zone qu'on cherche à sauver lorsqu'on traite le patient.

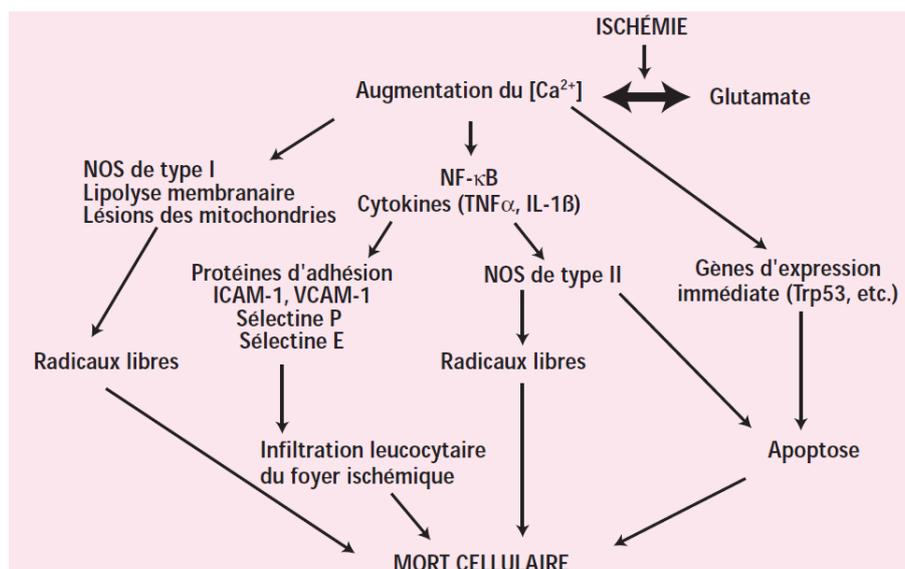
Figure 6 : Evolution spatio-temporelle de la physiopathologie de l'AVCi (5)



b. Phase de dérèglement métabolique

L'homéostasie du parenchyme cérébral est étroitement liée à sa perfusion. Au niveau du cœur de l'ischémie l'absence d'irrigation en substrats énergétiques (oxygène et glucose) déclenche une cascade de réactions biochimiques souvent appelée « cascade ischémique » entraînant une mort cellulaire d'origine cytoplasmique.

Figure 7 : Schématisation de la cascade ischémique (20)



Excitotoxicité

Cette première phase est intimement liée à la dépolarisation neuronale et à un dysfonctionnement des synapses avec une libération excessive de glutamate dans la fente synaptique. Les neurotransmetteurs excitateurs vont alors se fixer majoritairement sur les récepteurs N-méthyl-D-aspartique (NMDA) et alpha amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole propionique (AMPA) entraînant un transfert de trois composés tels que le calcium, le sodium et l'eau dans le neurone post-synaptique. L'influx sodique et d'eau est responsable de la formation d'un œdème cellulaire (21). L'augmentation massive des concentrations en calcium dans le milieu intracellulaire favorise à la fois, la production de radicaux libres, l'activité des protéines cytosoliques et l'inhibition de protéines nécessaires à la survie de la cellule.

Stress oxydatif

L'oxyde nitrique synthase de type I (NOS de type I) est une oxydoréductase neuronale qui s'active dans les dix minutes suivant l'ischémie en raison de l'augmentation des concentrations intracellulaires de calcium. La NOS de type II (deuxième isoforme de la NOS) quant à elle s'active dans les douze heures suivant l'ischémie. Il s'agit d'une oxydoréductase inductible exprimée par les cellules gliales, astrocytaires, endothéliales et par les macrophages.

La production de NO par ces différentes enzymes est responsable de la formation de radicaux libres favorisant la mort cellulaire.

c. Phase inflammatoire

Le caractère duratif de l'ischémie venant s'ajouter à l'excitotoxicité et au stress oxydatif favorise l'activation de divers facteurs de transcription dont le nuclear factor-kappa B (NF- κ B). La translocation nucléaire du NF- κ B entraîne :

- une augmentation de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires telles que le facteur de Nécrose Tumorale alpha (TNF α) et l'interleukine 1 bêta (IL-1 β) induisant un diapédèse des leucocytes vers la zone ischémique du parenchyme cérébral
- l'induction enzymatique de l'enzyme NOS II qui potentialise le stress oxydatif des cellules
- l'activation des cyclooxygénases de type II (COX-2) favorisant la formation de prostanoïdes

La translocation nucléaire du NF- κ B au sein des cellules endothéliales entraîne :

- l'expression de molécules d'adhésion cellulaire (ICAM-1, selectine P, selectine E)
- une augmentation de sécrétion de cytokines pro-inflammatoires telles que le facteur de Nécrose Tumorale alpha (TNF α) et l'interleukine 1 bêta (IL-1 β)

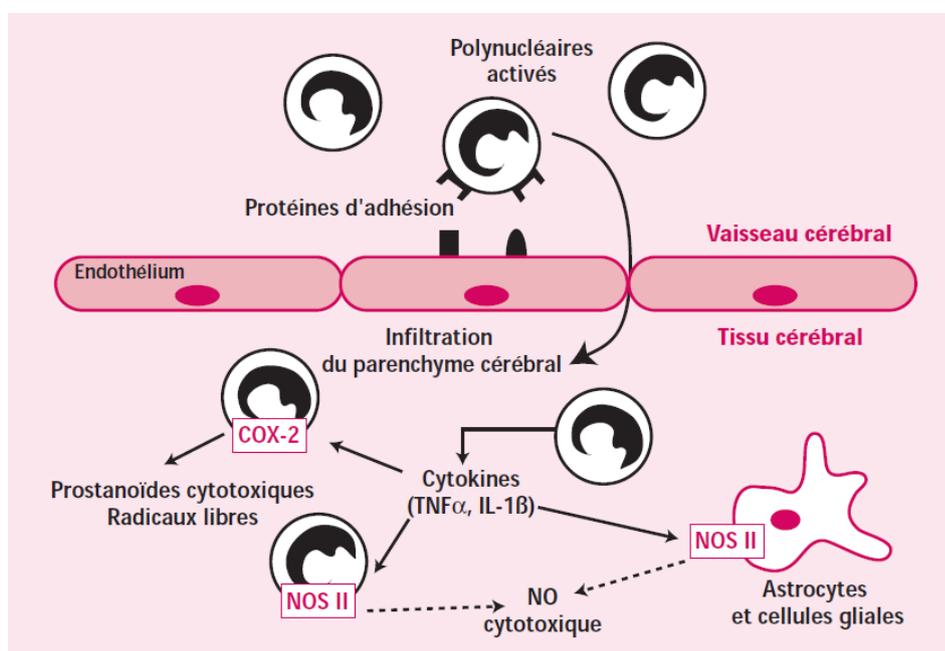
Dans les cellules gliales, le NF- κ B favorise l'expression de :

- la NOS de type II participant au stress oxydatif
- la COX-2 responsable de la formation de prostanoïdes
- cytokines pro-inflammatoires

Ces différents phénomènes induisent une diapédèse des polynucléaires neutrophiles (PNN), monocytes et macrophages vers la zone ischémique du parenchyme cérébral favorisant l'inflammation aigüe et l'augmentation des lésions ischémiques.

La phase inflammatoire coïncide avec la formation d'un œdème tissulaire appelé œdème vasogénique. Ce dernier est la conséquence de l'altération de la barrière hémato-encéphalique (BHE) qui devient perméable aux protéines plasmatiques qui diffusent dans le parenchyme cérébral. L'œdème vasogénique lorsqu'il est trop important entraîne un effet dit « de masse » responsable d'une hypertension intracrânienne. Lorsque l'altération de la BHE s'accroît, une différenciation hémorragique de l'AVC ischémique est possible se manifestant par l'apparition de sang dans le parenchyme cérébral (22).

Figure 8 : Phase inflammatoire post-ischémique (20)



d. Apoptose (23)

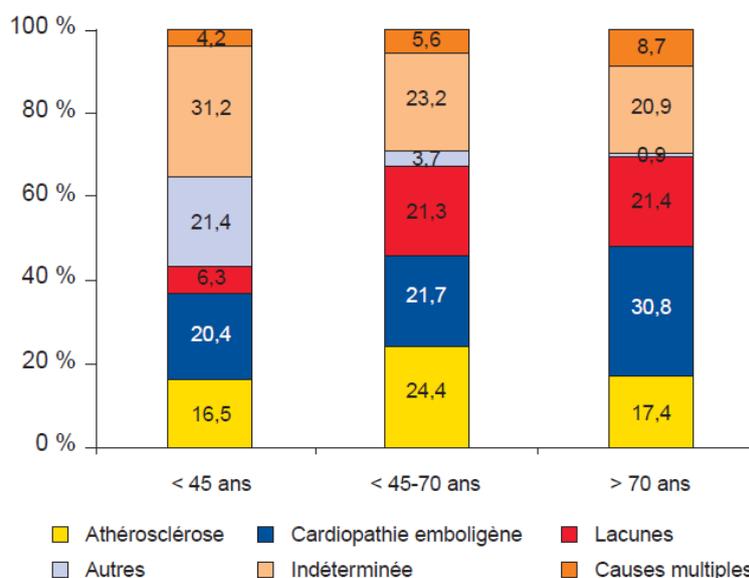
L'apoptose ou mort cellulaire programmée est avec la phase inflammatoire les deux phénomènes qui apparaissent le plus tardivement au cours de l'ischémie cérébrale et sont surtout observés dans la zone de pénombre.

L'apoptose est majoritairement la résultante d'une cascade d'activation de protéases à cystéine appelées caspases entraînant une altération de l'ADN cellulaire par fragmentation internucléosomale.

5. Etiologie

Les causes principales de l'infarctus cérébral sont multiples et généralement répertoriées en diverses catégories susceptibles de varier en fonction des âges. A noter toutefois que la cause des AVCi reste indéterminée dans environ 20% des cas chez les patients âgés de 45 ans et plus.

Figure 9 : Répartition des différentes causes des AVCi selon le registre de la German Stroke Data Bank (24)



a. Macroangiopathies

Les macroangiopathies regroupent les atteintes des grosses artères. L'athérosclérose est définie par la présence d'une sténose supérieure à 50% du diamètre d'une artère cérébrale et représente à elle seule 30% des étiologies possibles de l'AVCi (25). La sténose à proprement parler n'est pas responsable de l'infarctus cérébral mais les différents mécanismes thromboemboliques (fragmentation du thrombus), thrombotiques (formation d'un thrombus occlusif sur la plaque athéromateuse) et plus rarement hémodynamiques qui en découlent.

Les dissections artérielles sont responsables d'environ 2% des AVCi bien qu'elles demeurent la cause principale des AVCi chez les sujets jeunes (<45 ans). Elles se manifestent par une dissection de la paroi artérielle ainsi que la formation d'un hématome pouvant conduire à une sténose avec risque de formation d'embolie distal ou bien l'occlusion de l'artère. Même si ce phénomène peut être observé à différentes localisations, les artères carotidiennes et vertébrales sont les plus touchées (26).

b. Microangiopathies

Les infarctus lacunaires ou petits infarctus profonds liés à l'occlusion d'une artère perforante de taille inférieure à 400 microns représentent environ un quart des AVCi. Ils sont caractérisés par les mécanismes lésionnels. L'athérosclérose et la lipohyalinose entraînant un épaissement de la paroi artérielle et la déstructuration de celle-ci (27).

c. Cardiopathies emboligènes

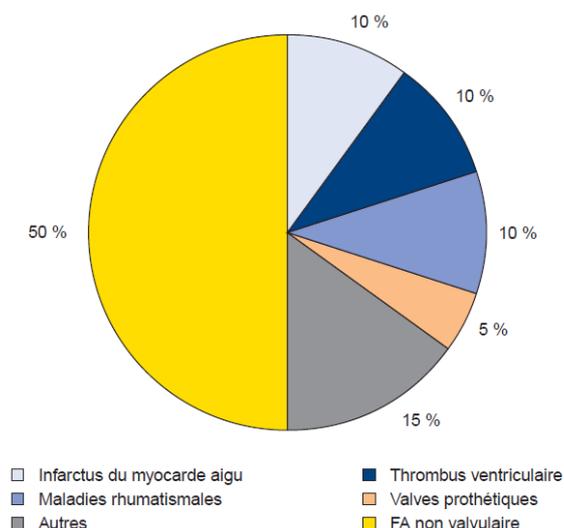
Les étiologies cardiaques sont responsables de 20% des accidents vasculaires cérébraux ischémiques chez les patients âgés de 45 ans et moins, environ 22% chez les patients âgés entre 45 et 70 ans et jusqu'à 31% chez les patients âgés de plus de 70 ans. D'autre part, les AVCi liés à des causes cardiaques sont très souvent plus massifs et le risque de récurrence est plus

élevé que pour les autres causes (24). Les différentes cardiopathies emboligènes sont regroupées dans le **Tableau 1** et leur fréquence d'apparition est détaillée dans la **Figure 9**.

Tableau 1 : Différentes causes cardiaques d'infarctus cérébraux (24)

Valvulopathies	<ul style="list-style-type: none"> • Rétrécissement mitral rhumatismal • Prothèses valvulaires mécaniques • Rétrécissement aortique calcifié • Calcifications de l'anneau mitral • Prolapsus valvulaire mitral • Endocardite infectieuse • Endocardite thrombotique non bactérienne (marastique) • Tumeurs valvulaires • Valvulites inflammatoires : endocardite de Libman-Sacks, maladie de Behçet, syphilis
Thrombus ventriculaire gauche	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiopathie ischémique : infarctus du myocarde aigu, akinésie ou anévrisme ventriculaire gauche • Cardiomyopathies dilatées : hypertrophique, amylose, myocardite rhumatismale, maladies musculaires, induites par les catécholamines, hydrochloride de doxorubicine, virus, péripartum, idiopathique, contusion, hyperéosinophilie, sarcoïdose, alcool, maladie de Chagas, cocaïne, oxalose, échinococcose • États prothrombotiques : syndrome des antiphospholipides, coagulation, intravasculaire disséminée, thrombocytémie essentielle et syndromes myéloprolifératifs, polykystose rénale
Thrombus auriculaire gauche	<ul style="list-style-type: none"> • Troubles du rythme : fibrillation auriculaire, maladie de l'oreillette, flutter auriculaire • Autres : anévrisme du septum interauriculaire
Tumeurs cardiaques	<ul style="list-style-type: none"> • Myxome • Sarcome • Fibroélastome • Métastase
Embolie paradoxale	<ul style="list-style-type: none"> • Foramen ovale perméable associé un anévrisme du septum interauriculaire • Communication interauriculaire ou interventriculaire • Cardiopathies congénitales avec shunt droite-gauche • Fistule artérioveineuse pulmonaire
Plaques d'athérome de l'aorte	
Iatrogène	<ul style="list-style-type: none"> • Chirurgie cardiaque • Cathétérisme cardiaque • Valvuloplastie

Figure 10 : Répartition des différentes étiologies cardiaques en fonction de leur fréquence d'apparition (24)



6. Localisation des accidents vasculaires cérébraux ischémiques

a. Vascularisation cérébrale – rappels anatomiques

Le cerveau d'un individu au repos consomme environ 20% de l'oxygène et 25% du glucose corporel(28). La vascularisation cérébrale permet d'apporter au cerveau les substrats énergétiques nécessaires à sa survie grâce à deux systèmes :

Système d'apport

Il est lui-même dichotomisé en irrigation cérébrale antérieure assurée par le système carotidien et postérieure par les artères vertébro-basilaires.

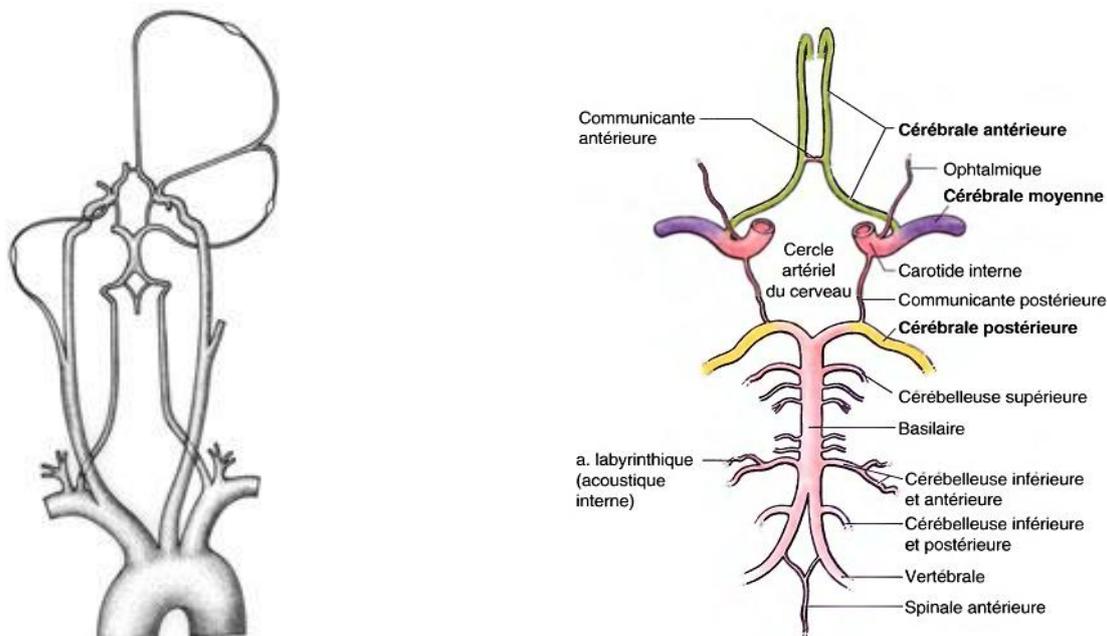
Les artères ophtalmiques sont les principales collatérales des artères carotides internes qui se terminent en artères choroïdiennes antérieures, artères cérébrales antérieures, artères cérébrales moyennes (ou artères sylviennes), les artères communicantes postérieures.

Les artères vertébrales droites et gauches se rassemblent pour former le tronc basilaire et assurer l'irrigation postérieure du cerveau.

Système de suppléance

Le trajet superficiel des artères cérébrales à l'inverse des artères perforantes qui irriguent des zones plus profondes est le siège de différents dispositifs anastomotiques assurant une suppléance même en cas d'occlusion d'une des artères.

Figure 11 : Système anastomotique cérébral de suppléance et polygone de Willis



Le polygone de willis est le nom donné à l'anastomose entre les artères carotidiennes internes et le tronc basilaire. Il est composé de :

- une artère communicante antérieure
- deux artères cérébrales antérieures
- deux artères communicantes postérieures
- deux artères cérébrales postérieures

Dans le territoire orbitaire, l'artère ophtalmique s'anastomose avec l'artère faciale permettant une communication entre les deux carotides (29). La zone corticale est aussi le siège d'anastomoses dites « corticales superficielles » entre les artères cérébrales antérieures, moyennes et postérieures. Elles permettent de compenser une diminution de la perfusion d'un territoire adjacent.

b. Syndromes neuro-vasculaires

L'apparition de symptôme neurologiques en conséquence de l'ischémie apparaissent lorsque la diminution du débit sanguin dépasse le seuil de 20 ml/min pour 100 g de tissus(20). Les différents syndromes neurovasculaires sont détaillés dans les tableaux suivants (**Tableau 2** **Tableau 3**).

Tableau 2 : Syndromes carotidiens (22)

Occlusion	Déficits
ACA	<ul style="list-style-type: none"> - Hémiplégie à prédominance crurale controlatérale, syndrome frontal - Syndrome frontal
Tronc de l'ACM	<ul style="list-style-type: none"> - Hémiplégie proportionnelle et hémianesthésie controlatérales - Hémianopsie latérale homonyme controlatérale - Aphasie globale (hémisphère gauche) ou hémignégligence gauche, anosognosie et hémiasomatognosie (hémisphère droit) - Déviation de la tête et des yeux vers la lésion
Division supérieure de l'ACM	<ul style="list-style-type: none"> - Hémiparésie et hémihypoesthésie controlatérales (prédominance brachio-faciale) - Aphasie de Broca (hémisphère gauche) ou hémignégligence gauche (hémisphère droit) - Déviation de la tête et des yeux vers la lésion
Division inférieure de l'ACM	<ul style="list-style-type: none"> - Aphasie de Wernicke (hémisphère gauche) ou hémignégligence gauche, hémiasomatognosie, anosognosie (hémisphère droit) - Hémianopsie latérale homonyme controlatérale
Artère choroïdienne antérieure	<ul style="list-style-type: none"> - Hémiplégie et hémianesthésie controlatérale
Artère ophtalmique	<ul style="list-style-type: none"> - Cécité monoculaire

Tableau 3 : Syndromes vertébro-basilaires (22)

Occlusion	Déficits
Vertébrale intracrânienne	<p>Syndrome de Wallenberg</p> <ul style="list-style-type: none"> - Du côté de la lésion bulbaire : hypoesthésie de l'hémiface, syndrome de Claude Bernard-Hörner, paralysie de l'hémivoile et de l'hémipharynx, dysmétrie des membres - Du côté opposé : hypoesthésie thermo-algique de l'hémicorps (sauf le visage), nystagmus
Tronc basilaire	<p>Locked-in syndrome</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tétraplégie, paralysie faciale bilatérale, aphonie, paralysie des mouvements oculaires horizontaux - On peut communiquer avec le malade à l'aide d'un code utilisant les mouvements oculaires verticaux ou le clignement des paupières qui sont préservés
ACP, territoire profond (thalamus)	<ul style="list-style-type: none"> - Hémianesthésie controlatérale
ACP, territoire cortical	<ul style="list-style-type: none"> - Hémianopsie latérale homonyme controlatérale

ACP, territoire cortical bilatéral	- Cécité corticale (le réflexe photomoteur est présent)
Artère cérébelleuse	- Latéropulsion (du côté de la lésion) et nystagmus horizontal - bilatéral (artère cérébelleuse postéro-inférieure) - Ou syndrome cérébelleux unilatéral du côté de la lésion (artère cérébelleuse supérieure)

7. Facteurs de risques

L'infarctus cérébral est une pathologie multifactorielle associée à des facteurs de risque qui peuvent être modifiables ou non modifiables.

a. Facteurs de risques modifiables

Le contrôle de certains facteurs de risque dits modifiables associés au mode de vie permet de diminuer la survenue des AVCi. Parmi ces facteurs on retrouve en premier l'hypertension artérielle et le tabac qui multiplient respectivement par quatre et par deux le risque de survenue d'AVCi (30) (31). La consommation de deux verres d'alcool ou plus par jour, les dyslipidémies, cardiopathies, l'obésité et la sédentarités seraient aussi associés à un risque accru d'AVCi (32) (33) (34). Le patient diabétique est entre 1,5 et trois fois plus à risque de développer un infarctus cérébral que le patient non diabétique (35).

b. Facteurs de risques non modifiables

Les accidents vasculaires cérébraux peuvent survenir tout au long de la vie mais l'incidence augmente fortement avec l'âge (le taux d'incidence double tous les dix ans après 55 ans) (9). D'autre part, l'hérédité familiale et le sexe sont considérés comme des facteurs de risques. On retrouve également l'ethnicité comme étant un facteur de risque non modifiable, en effet, les populations d'origine africaine et hispanique sont plus à risques que les populations d'origine caucasienne (36).

II- Prise en charge de l'AVC ischémique

Les AVC sont des urgences thérapeutiques qui doivent être prises en charge le plus précocement possible pour augmenter les chances de survie et limiter les séquelles potentielles.

Différentes techniques et dispositifs médicaux permettent la prise en charge des AVC, qu'ils soient diagnostiqués comme étant hémorragiques ou ischémiques. Dans le cadre de cette thèse, nous ne nous intéresserons qu'à la prise en charge de l'AVC ischémique par la technique de thrombectomie mécanique (MT) avec stent retriever en association ou non avec la thrombolyse intraveineuse.

Le principal objectif du traitement de l'AVC ischémique aigu est de restaurer le flux sanguin vers les parties du cerveau affectées par l'AVC en dissolvant le caillot et/ou en éliminant le caillot de manière mécanique.

1. Diagnostic

a. Signes cliniques

L'expression « Time is brain » ou en français « le temps c'est du cerveau » rappelle l'urgence thérapeutique associée aux AVC. Ainsi, un diagnostic et un traitement précoces permettent d'envisager un pronostic plus favorable pour le patient.

La prise en charge de ce dernier passe dans un premier temps par la reconnaissance des symptômes de l'AVC par les patients et leur entourage. La **Figure 1** page 30 détaille les différents symptômes identifiables de l'AVC et mémorisables grâce à l'acronyme « V.I.T.E » (dérivé de l'échelle préhospitalière Cincinnati). Il est recommandé d'appeler les services d'urgence si un ou plusieurs de ces symptômes apparaissent. La rapidité du diagnostic permet une possible administration d'un agent thrombolytique ayant prouvé une efficacité dans les 4,5 heures suivant l'apparition des premiers symptômes.

Dans la phase préhospitalière, les services de secours disposent de plusieurs échelles de diagnostic telle que l'échelle de Cincinnati, l'échelle FAST ou l'adaptation française VITE, l'échelle de Los Angeles et enfin l'échelle de ROSIER (*Recognition of Stroke In the Emergency Room*) détaillées dans l'Annexe 1. L'*American Stroke Association* (ASA) recommande l'utilisation des échelles préhospitalières de Los Angeles et de Cincinnati dans la prise en charge initiale des AVC. Les différentes sensibilité et spécificité associées aux échelles de diagnostic sont détaillées dans le **Tableau 4**.

Tableau 4 : Sensibilité et spécificité des échelles de diagnostic

Echelle diagnostic	Sensibilité	Spécificité
Cincinnati	59%	89%
Los Angeles	93%	97%
ROSIER	92%	86%

Source : Recommandations de bonne pratique – HAS (2009) (37)

Pour évaluer la sévérité dans l'AVC ischémique les équipes médicales font le plus souvent appel à l'échelle du NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) détaillée dans **l'Annexe 1**. Cette dernière évalue selon dix questions, le niveau de conscience, le champ visuel, la motricité, la sensibilité, le langage, la négligence et classe en cinq catégories les AVCi :

- Score entre 1 et 4 : AVC mineur
- Score entre 5 et 15 : AVC modéré
- Score entre 15 et 20 : AVC sévère
- Score > 20 : AVC grave

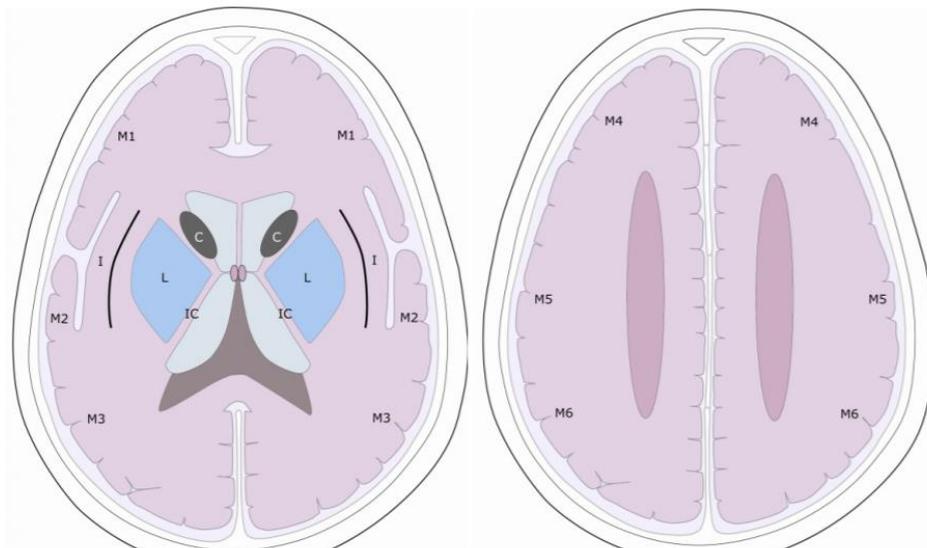
b. Imagerie

La neuro-imagerie lors de la suspicion d'AVC consiste dans un premier temps à réaliser un diagnostic différentiel entre l'AVC ischémique et l'AVC hémorragique par tomодensitométrie (CT-scan) ou IRM, puis d'identifier la zone infarctée. Pour confirmer la présence d'un infarctus cérébral, l'IRM est recommandée car présente une meilleure sensibilité et spécificité que le CT-scan (38). La tomographie par émission de positron (TEP) est l'imagerie la plus adéquate pour étudier la zone de pénombre ischémique puisqu'elle permet de mesurer les constantes hémodynamiques et métaboliques de celle-ci (39). Le site d'occlusion est quant à lui identifié soit par angiographie par tomодensitométrie ou angiographie par résonance magnétique (ARM).

Pour limiter les différences d'interprétation des images révélatrices de l'ischémie cérébrale dans la région de l'artère cérébrale moyenne ou artère sylvienne, il existe un score standardisé dit ASPECTS (*Alberta Stroke Program Early CT Score*). Ce score sur dix points consiste à comptabiliser les hypodensités dans la région sylvienne segmentée en dix territoires comme présentés dans la

Figure 12. En cas d'occlusion, une hypodensité est observée au niveau du territoire artériel non perfusé et une hyperdensité au sein de l'artère occluse lié à la présence d'un thrombus. Dans les territoires, l'absence d'hypodensité équivaut à 1 et la présence d'une hypodensité à 0. Un score de 0 correspond donc à une hypodensité totale du territoire de l'artère cérébrale moyenne. Un score ≤ 7 est généralement annonciateur d'un pronostic péjoratif en termes de handicap résiduel.

Figure 12 : Score ASPECTS



Légende : C- noyau caudé ; I- ruban insulaire ; IC- capsule interne ; L- noyau lenticulaire ; M1- ACM antérieur ; M2- Territoire de l'ACM devant le ruban insulaire ; M3- ACM postérieure ; M4- Territoire ACM antéro-supérieur ; M5- Territoire ACM latéro-supérieur ; M6- Territoire ACM postéro-inférieur.

2. Traitement par thrombolyse intraveineuse

Si le diagnostic d'un AVCi aigu survient dans les 4h30 suivant l'apparition des premiers symptômes (aucune contre-indication), un médicament thrombolytique intraveineux activateur tissulaire du plasminogène (IV-tPA ou IVT) peut être administré au patient afin de tenter de dissoudre le caillot. Les algorithmes de prise en charge des patients atteints d'un AVCi sont détaillés en **Annexe 3**.

Indication ACTILYSE® (ALTEPLASE) retenue par la commission de la Transparence dans la prise en charge de l'AVC ischémique à la phase aigüe :

« Le traitement doit être instauré le plus tôt possible dans le délai des 4h30 suivant l'apparition des symptômes d'accident vasculaire cérébral et après avoir exclu une hémorragie intracrânienne par des techniques appropriées d'imagerie (par exemple, tomodensitométrie cérébrale ou autre méthode d'imagerie sensible pour le diagnostic d'une hémorragie). L'effet du traitement est temps-dépendant ; par conséquent, plus le traitement est administré précocement, plus la probabilité de résultat clinique favorable est élevée »

Le traitement thrombolytique est efficace si le caillot est petit et localisé dans les artères de petit calibre. Plus la taille du caillot est importante moins le traitement est efficace (40). D'autre part, dans l'étude de Saqqur et *al.* (41), il a été montré que le débit sanguin n'est rétabli que chez un patient sur vingt après traitement par thrombolyse intraveineuse si le caillot est localisé dans la dernière partie de l'artère carotide (la plus grande artère alimentant le cerveau).

L'usage du traitement thrombolytique n'est pas systématique et très souvent contre-indiqué à cause du risque de transformation hémorragique de l'AVC. Les contre-indications de l'Altéplase retenues dans l'AMM de ACTILYSE® sont disponibles en Annexe 2. Chez les patients pour lesquels l'utilisation d' IV-tPA est contre-indiquée, la thrombectomie mécanique par « stent retriever » seule est l'alternative thérapeutique (42).

3. Traitement par thrombectomie mécanique

Tout comme la thrombolyse intraveineuse, le traitement mécanique par thrombectomie mécanique a pour objectif de rétablir le flux sanguin dans les artères intracrâniennes occluses proximales (artère basilaire, artère carotide interne, segment M1 ou M2 de l'artère cérébrale moyenne, artère vertébrale). La thrombectomie mécanique TM est un terme générique qui fait référence à plusieurs techniques endovasculaires plus invasives que la thrombolyse intraveineuse :

- thrombectomie mécanique avec stent retriever
- thrombectomie mécanique avec système de thrombo-aspiration
- thrombectomie mécanique avec utilisation combinée des deux techniques précédentes

a. Thrombectomie mécanique avec stent retriever

La thrombectomie mécanique avec stent retriever se réalise à l'aide d'un dispositif mécanique de retrait du caillot introduit par voie endovasculaire (voie fémorale ou axillaire) sous contrôle radioscopique. Cette recanalisation artérielle permet la reperfusion du parenchyme cérébral en souffrance (43) (44).

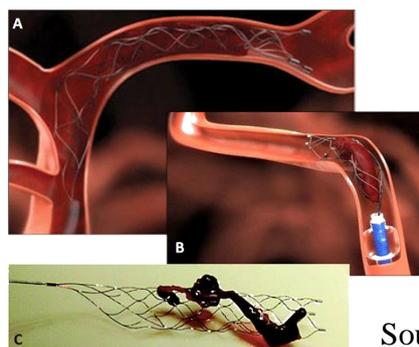
Les « stent retriever » sont des dispositifs médicaux de classe III non implantables qui peuvent être définis comme des cylindres à mailles métalliques qui s'intègrent au caillot sanguin. Lors de son déploiement, le caillot de sang se retrouve piégé par le treillis métallique et peut ensuite être retiré du vaisseau. La procédure doit parfois être répétée si le caillot de sang ou certaines parties du caillot persistent dans le vaisseau et continuent de bloquer le flux sanguin (45) (46).

Sur la **Figure 13**, on peut voir le déploiement d'un stent retriever lors de la réalisation d'une procédure de thrombectomie mécanique. Le stent retriever est positionné dans le vaisseau cible (figure A et B) au niveau du thrombus à retirer par une méthode de cathétérisme conventionnelle durant laquelle peuvent être utilisés un cathéter guide (avec ou sans ballonnet), un microcathéter et un cathéter intermédiaire. Un cathéter intermédiaire est souvent nécessaire afin de maintenir la stabilité du microcathéter jusqu'au niveau du thrombus lorsque celui-ci se trouve dans une localisation distale. En effet la distance jusqu'au thrombus étant plus grande, un « échafaudage » plus important est nécessaire.

Indication TREVO XP PROVUE (Stent retriever) retenue par la CNEDiMTS dans prise en charge de l'AVC ischémique à la phase aigüe :

« Patients ayant un AVC ischémique à la phase aigüe avec une occlusion proximale d'une artère intracrânienne de gros calibre de la circulation antérieure, visible à l'imagerie dans un délai de 24 heures après la dernière fois où le patient a été vu asymptomatique. Les patients sélectionnés dans un délai de 6 à 16 heures après la dernière fois où le patient a été vu asymptomatique doivent répondre aux critères d'inclusion des études DEFUSE-3 ou DAWN. Les patients sélectionnés dans un délai de 6 à 24 heures après la dernière fois où le patient a été vu asymptomatique doivent répondre aux critères d'inclusion de l'étude DAWN. Le stent retriever TREVO XP PROVUE doit être utilisé d'emblée en association avec la thrombolyse intraveineuse (IV). Il peut aussi être utilisé en technique de recours après échec d'un traitement par thrombolyse IV ou seul en cas de contre-indication à la thrombolyse IV. »

Figure 13 : Déploiement d'un stent retriever dans une artère intracérébrale et retrait du caillot



Source : CHU Grenoble

b. Thrombectomie mécanique avec dispositif de thrombo-aspiration

A côté des dispositifs de type stent retriever, il existe d'autres systèmes de retrait mécanique qui fonctionnent quant à eux sur le principe de thrombo-aspiration.

Les systèmes de thrombo-aspiration sont des dispositifs utilisés lors de la thrombectomie mécanique par aspiration, permettant le retrait du caillot occluant une artère cérébrale dans un délai optimal. Cette méthode de thrombectomie mécanique est appelée aspiration directe ou ADAPT (A Direct Aspiration first Pass Technique). Elle consiste à positionner un cathéter de gros diamètre tel qu'AXS Catalyst 7 (selon la taille de l'artère au site de l'occlusion) à la face proximale du caillot. Puis, en appliquant une force de succion à travers ce cathéter dit d'aspiration ou de reperfusion, on crée un contact constant entre le cathéter et le caillot, ce qui permet d'extraire ce dernier, en retirant le cathéter.

En se basant sur des études non spécifiques et sur le rapport de la HAS de 2016 sur la Thrombectomie, la CNEDiMTS et Technologies de Santé a reconnu l'efficacité de la technique de thrombo-aspiration en donnant un avis positif pour le remboursement de PENUMBRA SYSTEM en mai 2017. Ceci a été validé par les récentes études et méta-analyses, confirmant l'équivalence de la méthode d'aspiration à la technique de stent retriever. L'étude française ASTER (47) non spécifique prospective multicentrique randomisée a même donné lieu à une modification des recommandations AHA/ASA en 2018 pointant l'intérêt, dans certaines circonstances, de la thrombo-aspiration en première ligne de traitement.

A la différence des études portant sur les stents retriever, la majorité des travaux évaluant l'intérêt de la technique d'aspiration sont non spécifiques d'une marque ou d'un dispositif donné.

Indication PENUMBRA SYSTEM (système de thrombo-aspiration) retenue par la CNEDiMTS dans la prise en charge de l'AVC ischémique à la phase aigüe :

« Prise en charge des patients ayant un AVC ischémique à la phase aigüe, en rapport avec une occlusion proximale d'une artère intracrânienne de gros calibre, visible à l'imagerie dans un délai de 6 heures après le début des symptômes. Le système de thrombo-aspiration PENUMBRA SYSTEM doit être utilisé d'emblée en association avec la thrombolyse intraveineuse (IV). Il peut aussi être utilisé en technique de recours après échec d'un traitement par thrombolyse IV ou seul en cas de contre-indication à la thrombolyse IV. »

Indication AXS CATALYST (Cathéter d'accès distal utilisé dans un système de thrombo-aspiration) retenue par la CNEDiMTS dans prise en charge de l'AVC ischémique à la phase aigüe :

« Prise en charge des patients ayant un AVC ischémique à la phase aigüe, en rapport avec une occlusion proximale d'une artère intracrânienne de gros calibre, visible à l'imagerie dans un

délai de 6 heures après le début des symptômes. Le cathéter d'accès distal AXS CATALYST utilisé dans un système de thrombo-aspiration doit être utilisé d'emblée en association avec la thrombolyse intraveineuse (IV). Il peut aussi être utilisé en technique de recours après échec d'un traitement par thrombolyse IV ou seul en cas de contre-indication à la thrombolyse IV. »

Partie II : Adoption d'un traitement (perspective clinique)

I- Evaluation clinique pour l'indication concernée

1. Historique

En 2013, trois études prospectives randomisées contrôlées et multicentriques ont été publiées comparant un traitement endovasculaire (thrombectomie mécanique ou thrombolyse IA ± thrombolyse IV) à la thrombolyse IV seule :

- IMS III (48)
- SYNTHESIS EXPANSION (49)
- MR RESCUE (50)

Ces trois études n'ont pas mis en évidence un bénéfice du traitement endovasculaire par rapport à la thrombolyse IV seule. Cependant elles ont permis de mieux comprendre quels patients pouvaient bénéficier de ce traitement à savoir des patients présentant une occlusion des vaisseaux intracrâniens de gros calibre avec un score clinique NIHSS moyen ou sévère. Dans ces études, l'inclusion des patients ne dépendaient pas obligatoirement d'une occlusion artérielle démontrée par imagerie.

C'est en 2015, grâce à la publication de l'étude randomisée contrôlée MR CLEAN (51) que l'efficacité de la thrombectomie mécanique est démontrée pour la première fois chez les patients victimes d'un AVCi avec occlusion d'une artère de gros calibre se présentant dans les six heures suivant l'apparition des premiers symptômes.

Très peu de temps après, l'évidence clinique prouvant l'efficacité de l'usage du stent retrieveur est confirmée par d'autres études randomisées contrôlées :

- ESCAPE (52)
- EXTEND IA (53)
- SWIFT PRIME (54)
- REVASCAT (55)
- THRACE (56)

Ces quatre études ont été prématurément interrompues par le comité de surveillance.

En 2018, la publication des études DAWN (4) et DEFUSE-3 (5) a permis de démontrer l'efficacité de la thrombectomie mécanique avec une fenêtre de traitement plus large respectivement de 6 à 24 heures et 6 à 16 heures. C'est un événement marquant notamment dans les pays où les distances jusqu'à une unité neurovasculaire sont parfois très grandes.

En 2020, c'est l'étude brésilienne RESILIENT qui a été publiée.

2. Revue de la littérature des évidences cliniques

a. Intervention et choix du comparateur

L'AVC ischémique est une urgence thérapeutique qui doit être prise en charge le plus rapidement possible. Même si plusieurs techniques de thrombectomie mécanique ont été développées au fil du temps, cette thèse se concentre exclusivement sur la technique par usage de stent retrieveur.

L'objectif de la recherche était d'identifier tous les essais contrôlés randomisés publiés et guidelines qui pourraient être utilisés pour comparer directement l'efficacité et la sécurité de l'utilisation de la MT (avec stent retriever) plus IVT par rapport à l'IVT seule comme traitement pour les patients atteints d'une occlusion artérielle intracrânienne de gros calibre.

b. Stratégie de recherche

La recherche a été effectuée à l'aide de la base de données Pubmed-Medline, comme le montre le tableau ci-dessous.

Tableau 5 : Stratégie de recherche

Type de littérature	Base de données	Méthodologie
Littérature scientifique	Pubmed-Medline	Algorithme de recherche

Tableau 6 : Algorithmes utilisés pour la revue de la littérature

Algorithme de recherche
((stroke) AND (endovascular)) AND (thrombectomy) NOT (aspiration)

c. Sélection des études

Tableau 7 : Sélection des études selon les critères PICO

Patients	Adultes (>18 ans) avec un diagnostic confirmé d'accident vasculaire ischémique dû à l'occlusion d'une ou plusieurs artères intracrâniennes
Intervention	Thrombectomie mécanique avec stent retriever avec ou sans IVT
Comparateurs	IVT ou management médical si IVT contre-indiquée
Outcomes	Données provenant d'études randomisées et contrôlées indépendamment de la taille des groupes concernant la sécurité, la performance et/ou l'efficacité de type : <ul style="list-style-type: none"> • Score d'indépendance fonctionnelle (mRS à 3 mois) • Mortalité (toute cause) • Qualité de vie (EQ-3D ou EQ-5D) • Score de revascularisation (score TICI) • Index de Barthel à 3 mois • Déficit neurologique (score NIHSS)

Les critères d'exclusion :

- Rapports intermédiaires
- Etudes in vitro ou sur des animaux
- Rapports et articles publiés dans une langue autre que l'anglais
- Etudes non systématiques, éditoriaux, lettres
- Publiées avant 2015
- Opinions sans démonstration
- Sans lien avec l'objet de l'essai
- Ne remplissant pas les objectifs de recherche
- Citations d'abstracts sans que le texte soit disponible dans son intégralité

d. Identification des études incluses

Tableau 8 : Résultats de la recherche Pubmed-Medline

N°. de la Recherche	Algorithme	Filtres	Résultats	Date
1	((stroke) AND (endovascular)) AND (thrombectomy) NOT (aspiration)	NA	2,552	01-12-2020
2	((stroke) AND (endovascular)) AND (thrombectomy) NOT (aspiration)	RCT	96	01-12-2020

L'algorithme de recherche numéro 1 présenté dans le **Tableau 8** a permis d'obtenir 2 552 résultats le 01 décembre 2020. L'application de filtres tels que « études randomisées » a permis de rapporter le nombre d'articles identifiés à 96 articles. Parmi ces 96 articles, respectivement 52 et 35 articles ont été rejetés grâce aux titres – abstracts et lecture complète des articles (**Figure 14**). Au total, ce sont neuf études randomisées contrôlées qui sont retenues dans cette revue de littérature (**Tableau 9**).

Figure 14 : Méthode de sélection des articles dans la revue de littérature

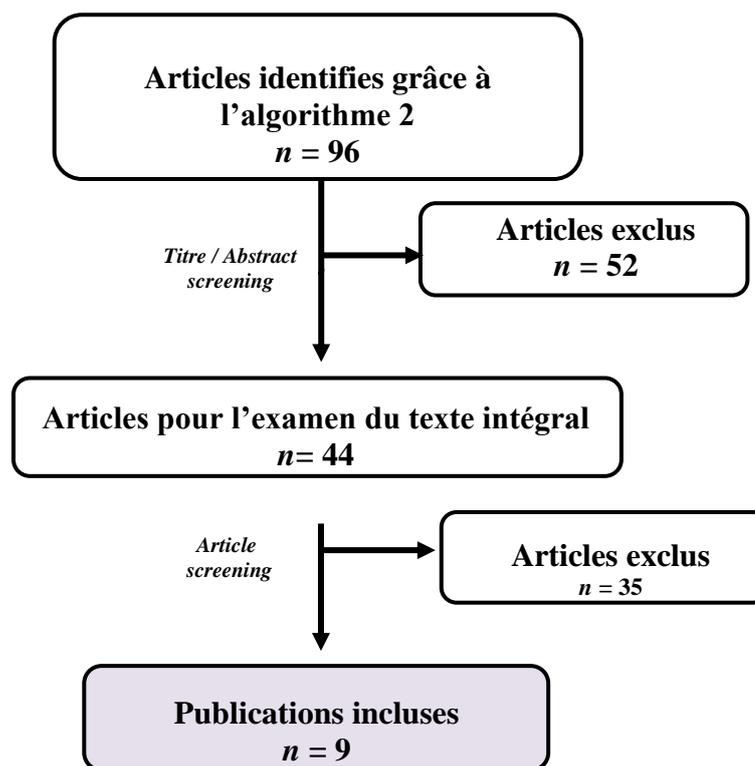


Tableau 9 : Liste des articles retenus dans la revue de littérature

MR CLEAN (51)	O.A. Berkhemer et al. A randomized trial of intra-arterial treatment for acute ischaemic stroke. <i>New Engl J Med.</i> 2015.
EXTEND-IA (53)	B.C. Campbell et al. Endovascular therapy for ischaemic stroke with perfusion imaging selection. <i>New Engl J Med.</i> 2015.
ESCAPE (52)	M. Goyal et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischaemic stroke. <i>New Engl J Med.</i> 2015.
SWIFT PRIME (54)	J.L. Saver et al. Stent retriever thrombectomy after intravenous tPA vs. tPA alone in stroke. <i>New Engl J Med.</i> 2015.
REVASCAT (55)	T.G. Jovin et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischaemic stroke. <i>New Engl J Med.</i> 2015.
THRACE (56)	Bracard S et al. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a 58 randomized controlled trial. <i>Lancet Neurol.</i> 2016.
DAWN (4)	R.G. Nogueira et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. <i>N Engl J Med.</i> 2018.
DEFUSE-3 (5)	Albers GW et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. <i>N Engl J Med.</i> 2018
RESILIENT (57)	Martins SO et al. Thrombectomy for Stroke in the Public Health Care System of Brazil. <i>N Engl J Med.</i> 2020

3. Résumés des études

a. MR CLEAN

MR CLEAN est une étude randomisée contrôlée multicentrique (16 centres au Pays-bas) dont la période de recrutement s'étend de 2010 à 2014. L'objectif de l'étude consiste à évaluer l'efficacité et la sécurité des traitements intra-artériels (thrombolyse intra artérielle et/ou thrombectomie mécanique avec stent retriever) associé au traitement de référence (dont la thrombolyse intraveineuse dans la limite de 4h30), en comparaison avec la thrombolyse seule, dans les six premières heures suivant l'apparition des symptômes. Parmi les 500 patients qui ont été inclus dans l'étude, 445 patients soit 89% ont été traités par thrombolyse intraveineuse avant la randomisation. Dans le bras contrôle ce sont 267 patients qui ont été traités par thrombolyse intraveineuse et 233 patients dans le bras endovasculaire. Dans cette étude, la thrombectomie mécanique devait avoir lieu dans les six heures après l'apparition des premiers symptômes et la durée de suivi était de 90 jours. La sélection des patients dépendait entre autres de leur âge. En effet tous les patients avaient plus de 18 ans et devaient avoir un score NIHSS ≥ 2 . Les patients éligibles devaient avoir une occlusion artérielle (confirmée par imagerie) localisée sur l'artère carotide interne, l'artère cérébrale moyenne (M1 ou M2) ou encore l'artère cérébrale antérieure (A1 ou A2). Le critère de jugement principal était le mRS à 90 jours (**Tableau 10**).

b. EXTEND-IA

EXTEND-IA est une étude randomisée contrôlée multicentrique (14 centres en Australie et Nouvelle-Zélande) dont la période d'inclusion s'étend de 2012 à 2014. L'objectif de l'étude consiste à évaluer l'efficacité de la prise en charge des patients victime d'un AVCi avec la thrombolyse intraveineuse combinée à la thrombectomie mécanique (avec stent retriever) versus la thrombolyse intraveineuse seule (limite d'injection 4h30 après l'apparition des symptômes). Parmi les 70 patients inclus, aucun d'entre eux n'était contre-indiqué à l'administration d'un traitement thrombolytique en intraveineux (exclusion des patients contre-indiqués à la thrombolyse intraveineuse). Cette étude a été interrompue de manière prématurée par le conseil de surveillance en raison de ses résultats intermédiaires probants. Dans le bras contrôle ce sont 35 patients qui ont été traités par thrombolyse intraveineuse et 35 patients dans le bras endovasculaire (thrombectomie mécanique avec stent retriever Solitaire chez 100% des patients). Dans cette recherche, la thrombectomie mécanique devait avoir lieu dans les six heures après l'apparition des premiers symptômes et la durée de suivi était de 90 jours. La sélection des patients dépendait entre autres de leur âge, en effet tous les patients avaient plus de 18 ans. A l'inverse de l'étude MR CLEAN, le score NIHSS n'était pas un critère d'exclusion. En revanche, tous les patients inclus devaient avoir un score mRS inférieur à 2 avant la survenue de leur AVCi. Les patients éligibles devaient avoir une occlusion artérielle confirmée à l'imagerie, localisée sur l'artère carotide interne (ACI), le premier ou deuxième segment de l'artère cérébrale moyenne (ACM). Le critère primaire composite était la reperfusion et la réponse neurologique précoce (réduction du score NIHSS de 8 points ou score de 0 à 1 le troisième jour).

c. ESCAPE

ESCAPE est une étude randomisée contrôlée multicentrique (22 centres dans le monde) dont la période d'inclusion s'étend de 2013 à 2014. L'objectif de l'étude est de montrer qu'une revascularisation endovasculaire rapide chez des patients radiologiquement sélectionnés souffrant d'un AVCi entraîne une amélioration des résultats par rapport aux patients traités par thrombolyse intraveineuse ou prise en charge clinique. Ce sont 316 patients qui ont été inclus dans cette étude. Parmi eux figure des patients contre-indiqués à l'administration d'un traitement thrombolytique (27,3 % dans le groupe endovasculaire et 21,3% dans le groupe contrôle). Cette étude a été interrompue de manière prématurée par le conseil de surveillance en raison de ses résultats intermédiaires probants. Dans le bras contrôle ce sont 150 patients qui ont été traités par thrombolyse intraveineuse et 165 patients dans le bras endovasculaire. Dans cette étude la thrombectomie mécanique devait avoir lieu dans les 12 heures après l'apparition des premiers symptômes et la durée de suivi était de 90 jours. La sélection des patients dépendait entre autres de leur âge, en effet tous les patients avaient plus de 18 ans. Tout comme pour l'étude EXTEND-IA et à l'inverse de l'étude MR CLEAN, le score NIHSS n'était pas un critère d'exclusion. A l'inverse, tous les patients inclus devaient avoir un index de Barthel ≥ 2 (**Tableau 52**) avant la survenue de leur AVCi. Les patients étaient sélectionnés à l'imagerie s'ils présentaient une zone infarctée réduite définie par un score ASPECTS compris entre 6 et 10 et une occlusion artérielle intracérébrale proximale. Le critère de jugement principal était le mRS à 90 jours.

d. SWIFT PRIME

L'étude SWIFT PRIME est une étude randomisée contrôlée multicentrique (39 centres répartis en Europe et aux Etats-Unis) dont la période d'inclusion s'étend de 2012 à 2014. L'étude a été conçue pour tester l'hypothèse selon laquelle un traitement combiné (thrombolyse intraveineuse + stent retriever) entraîne de meilleurs résultats d'indépendance fonctionnelle des patients (mRS à 90 jours) qu'une prise en charge par thrombolyse intraveineuse seule. Parmi les 196 patients inclus, aucun d'entre eux n'était contre-indiqué à l'administration d'un traitement thrombolytique en intraveineux (exclusion des patients contre-indiqués à la thrombolyse intraveineuse). Cette étude a été interrompue de manière prématurée par le conseil de surveillance en raison de ses résultats intermédiaires probants. Dans le bras contrôle ce sont 98 patients qui ont été traités par thrombolyse intraveineuse et 98 patients dans le bras endovasculaire. Dans cette étude la thrombectomie mécanique devait avoir lieu dans les six heures après l'apparition des premiers symptômes et la durée de suivi était de 90 jours. La sélection des patients dépendait entre autres de leur âge, en effet tous les patients avaient entre 18 et 80 ans et devaient avoir un score NIHSS compris en 8 et 29. Les patients étaient sélectionnés à l'imagerie s'ils présentaient une occlusion d'un gros vaisseau (artère cérébrale moyenne M1, artère carotide interne). Le critère de jugement principal était le mRS à 90 jours.

e. REVASCAT

L'étude REVASCAT est une étude randomisée contrôlée multicentrique (quatre centres en Catalogne) dont la période d'inclusion s'étend de 2012 à 2014. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'usage combinée de la thrombectomie mécanique avec stent retriever et de la thrombolyse intraveineuse versus la thrombolyse intraveineuse seule. Ce

sont 206 patients qui ont été inclus et les sujets étaient soit contre-indiqués à la thrombolyse intraveineuse, soit ont reçu un traitement thrombolytique par voie intraveineuse sans recanalisation. Cette étude a été interrompue de manière prématurée par le conseil de surveillance en raison de ses résultats intermédiaires probants. Dans le bras contrôle ce sont 103 patients qui ont été traités par thrombolyse intraveineuse et 103 patients dans le bras endovasculaire. Dans cette recherche, la thrombectomie mécanique devait avoir lieu dans les huit heures après l'apparition des premiers symptômes et la durée de suivi était de 90 jours. La sélection des patients dépendait entre autres de leur âge, en effet tous les patients avaient entre 18 et 80 ans et devaient avoir un score NIHSS supérieur à 6. Les patients étaient sélectionnés à l'imagerie s'ils présentaient une occlusion artérielle proximale antérieure (artère cérébrale moyenne M1, artère carotide interne distale ou T ou tandem proximal artère carotide interne/ artère cérébrale moyenne M1 sans occlusion ou sténose cervicale). Le critère de jugement principal était le mRS à 90 jours.

f. THRACE

L'étude THRACE est une étude randomisée contrôlée multicentrique dont la période d'inclusion s'étend de 2010 à 2015. L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la supériorité de l'usage combiné de la thrombectomie mécanique avec stent retrieveur et de la thrombolyse intraveineuse versus la thrombolyse intraveineuse seule. Parmi les 414 patients inclus, aucun d'entre eux n'était contre-indiqué à l'administration d'un traitement thrombolytique en intraveineux (exclusion des patients contre-indiqués à la thrombolyse intraveineuse). Dans le bras contrôle ce sont 208 patients qui ont été traités par thrombolyse intraveineuse et 204 patients dans le bras endovasculaire. Dans cette étude la thrombectomie mécanique devait avoir lieu dans les cinq heures après l'apparition des premiers symptômes et la durée de suivi était de 90 jours. La sélection des patients dépendait entre autres de leur âge, en effet tous les patients avaient entre 18 et 80 ans et devaient avoir un score NIHSS situé entre 10 et 25. Les patients étaient sélectionnés à l'imagerie s'ils présentaient une occlusion artérielle (artère cérébrale moyenne M1, artère carotide interne, tiers supérieur du tronc basilaire). Le critère de jugement principal était le mRS à 90 jours.

g. DAWN

L'étude DAWN est une étude prospective randomisée, en ouvert avec évaluation en aveugle et multicentrique (26 centres aux Etats-Unis, Canada, Europe et Australie). La période d'inclusion des patients s'étend de septembre 2014 à février 2017. L'objectif de l'étude est de comparer l'efficacité et la sécurité de l'usage combiné la thrombectomie mécanique avec traitement médical par rapport au traitement médical seul chez des patients traités entre six et 24 heures après le dernier moment où le patient était asymptomatique. Ce sont 206 patients qui ont été inclus dans cette étude avec 107 patients traités par un stent retrieveur et 99 patients par traitement médical seul. Dans cette étude la durée de suivi était de 31 mois. La sélection des patients dépendait entre autres de leur âge, en effet tous les patients devaient avoir plus de 18 ans, un score NIHSS supérieur ou égal à 10 et un score d'indépendance fonctionnelle (mRS) avant l'AVCi de 0 ou 1. D'autre part, différents groupes ont été établis en fonction du mismatch radio-clinique (décalage entre les symptômes et la taille des lésion) :

- âge <80 ans and NIHSS score ≥ 10 et volume de nécrose 0–30 ml
- âge <80 ans and NIHSS score ≥ 20 et volume de nécrose 31–51 ml
- âge ≥ 80 ans and NIHSS score ≥ 10 and volume de nécrose 0–20 ml

Les patients étaient sélectionnés à l'imagerie s'ils présentaient une occlusion artérielle (artère cérébrale moyenne M1, artère carotide interne). Le critère de jugement principal était le mRS à 90 jours. Le critère de jugement principal associait le nombre de patients ayant un score de Rankin compris entre 0 et 2 à 90 jours au score de Rankin pondéré par l'utilité (probabilité que l'utilisation du stent retriever augmente le score de Rankin attendu par rapport au traitement médical seul).

h. DEFUSE-3

L'étude DEFUSE-3 est une étude randomisée prospective et multicentrique (38 centres aux Etats-Unis). La période d'inclusion des patients s'étend de mai 2016 à mai 2017. L'objectif de l'étude est de comparer l'efficacité et la sécurité de l'usage combiné la thrombectomie mécanique avec traitement médical par rapport au traitement médical seul chez des patients traités entre six et 16 heures après le dernier moment où le patient était asymptomatique. Ce sont 182 patients qui ont été inclus dans cette étude avec 92 patients traités par un stent retriever plus traitement médical et 90 patients par traitement médical seul. Dans cette étude la durée de suivi était de 90 jours. La sélection des patients dépendait entre autres de leur âge, en effet tous les patients devaient avoir entre 18 ans et 90 ans, un score NIHSS initial ≥ 6 , un score d'indépendance fonctionnelle (mRS) avant l'AVCi inférieur ou égal à 2, un volume de nécrose < 70 ml, volume de mismatch ≥ 15 ml et un ratio du mismatch > 1,8. Les patients étaient sélectionnés à l'imagerie s'ils présentaient une occlusion artérielle (artère cérébrale moyenne M1, artère carotide interne). Le critère de jugement principal était le score de Rankin modifié à 90 jours.

i. RESILIENT

RESILIENT est une étude randomisée contrôlée multicentrique (12 centres au Brésil) avec évaluation aveugle des résultats dont la période d'inclusion s'étend de janvier 2017 à mars 2019. L'objectif de l'étude était de comparer l'efficacité et la sécurité de l'usage combiné la thrombectomie mécanique (stent retriever et/ou aspiration) avec traitement médical par rapport au traitement médical seul chez des patients traités dans le système de santé public brésilien. Ce sont 300 patients qui ont été inclus dans cette étude. Parmi eux figurent des patients contre-indiqués à l'administration d'un traitement thrombolytique (70 % des patients dans les deux groupes ont reçu un traitement thrombolytique intraveineux). Cette étude a été interrompue de manière prématurée par le conseil de surveillance en raison de ses résultats intermédiaires probants. Finalement, ce sont 221 patients qui ont été randomisés et répartis de la manière suivante, 110 patients qui ont été traités par traitement médical et 111 patients par thrombectomie mécanique associé ou non à la thrombolyse intraveineuse.

Dans cette étude la thrombectomie mécanique devait avoir lieu dans les huit heures après l'apparition des premiers symptômes et la durée de suivi était de 90 jours. La sélection des patients dépendait entre autres de leur âge, en effet tous les patients devaient avoir plus de 18 ans, un score NIHSS ≥ 8 , un score d'indépendance fonctionnelle (mRS) avant l'AVCi de 0 ou 1, un volume de nécrose < 70 ml, volume de mismatch ≥ 15 ml et un ratio du mismatch > 1,8.

Les patients étaient sélectionnés à l'imagerie s'ils présentaient une occlusion artérielle (artère cérébrale moyenne M1, artère carotide interne). Les patients étaient automatiquement exclus s'ils présentaient une hémorragie intracrânienne récente ou un score ASPECTS < 6. Le critère de jugement principal était le score de Rankin modifié à 90 jours.

4. Critères d'efficacité et résultats

a. Principaux critères d'efficacité et sécurité

Score d'indépendance fonctionnelle

L'autonomie fonctionnelle des patients est traduite par l'échelle mRS (**Tableau 10**) qui signifie « modified Rankin Scale » en anglais. Elle est généralement évaluée avant traitement et comparée au même score à 3 mois et parfois 6, 12 et 24 mois en fonction des études. Un score mRS < 2 permet de considérer le patient comme indépendant. La mortalité à 90 jours est définie par un score mRS de 6.

Tableau 10 : Score d'indépendance fonctionnelle (mRS) (58)

mRS	Caractéristiques	
0	Pas de symptômes	
1	Pas ou peu de symptômes / absence de déficit neurologique : patient capable de mener à bien toutes les activités habituelles	Succès : indépendance du patient
2	Déficit neurologique mineur : restriction de certaines activités mais patient autonome	
3	Déficit neurologique modéré : patient a besoin d'une aide partielle mais il est capable de marcher seul	Echec: dépendance du patient
4	Déficit neurologique modéré mais nécessitant une assistance : marche impossible sans assistance	
5	Déficit neurologique sévère : patient grabataire et incontinent	
6	Décès	

Indice de Barthel

Indice de Barthel à 90 jours est un critère d'efficacité différent du mRS qui permet lui aussi d'évaluer l'autonomie fonctionnelle d'un patient mesurant sa capacité à réaliser des tâches quotidiennes. L'indice s'étend de 0 à 100, où un score plus élevé indiquant un bon accomplissement des activités de la vie quotidienne. Cet indice est détaillé dans le **Tableau 52** de l'**Annexe 1**.

Thrombolysis in Cerebral Infarction scale (TICI)

En neuroradiologie interventionnelle l'utilisation du score TICI (**Tableau 11**) permet de traduire la reperfusion d'un patient à la suite de son traitement.

Tableau 11 : TICI score (59)

TICI	Caractéristiques
0	Absence de perfusion
1	Perfusion minimale
2	Perfusion partielle
2a	Seul le remplissage partiel (2/3) de la totalité du territoire vasculaire est visualisé
2b	Le remplissage complet de tout le territoire vasculaire attendu est visualisé, mais le remplissage est plus lent que la normale
3	Perfusion complète

EQ-5D

L'EQ-5D est un questionnaire standardisé qui permet de mesurer la qualité de vie des patients quelle que soit la pathologie associée. Cette échelle a été développée par le groupe Européen EuroQol pour faciliter la mesure de la santé pour l'évaluation médico-économique. Le questionnaire est conçu pour que le patient puisse le remplir lui-même et comporte cinq dimensions à savoir la mobilité, soins personnels, activités habituelles, douleur, anxiété/dépression. Chaque dimension est évaluée suivant trois niveaux (aucun problème, quelques problèmes et enfin problèmes graves).

b. Résultat des essais cliniques

Le **Tableau 12** et le **Tableau 13** détaillent les principaux résultats d'efficacité et de sécurité des études MR CLEAN, EXTEND-IA, ESCAPE, SWIFT PRIME, REVASCAT, THRACE, DAWN, DEFUSE-3 et RESILIENT.

Tableau 12 : Principaux résultats d'efficacité et sécurité des études sélectionnées (60)

		Critère principal mRS modifié à 90 jours (critère secondaire pour EXTEND-IA)		Taux de patients indépendants =autonomie mRS ≤2 à 90 jours			Mortalité à 90 jours
MR CLEAN n=500 patients randomisés	MT +rt-PA	3 (2 à 5)	Odds ratio ajusté 1.67 (1.21- 2.30)	32.6%	Odds ratio ajusté 2.16	(95% CI, 1,39 – 3.38)	A 30 jours 18.9%
	TT usuel dont rt-PA	4 (3 à 5)		19.1%			18.4 %
	p	-		-			NS
EXTEND-IA n=70 patients randomisés	MT + rt-PA	1 (0 à 3)		71%			9%
	rt-PA	3 (1 à 5)		40%			20%
	p	P=0.02		P<0.01			NS
ESCAPE n=316 patients randomisés	MT +rt-PA	Odds ratio 2.6 (1.7-3.8)		53,0%			10.4%
	TT référence dont rt-PA			29,3%			19%
	p	P<0.001		P<0,001			P=0.04
SWIFT Prime n=196 patients randomisés	MT +rt-PA	2 (1-4)		60%			9%
	rt-PA	3(2-5)		35%			12%
	p	P<0.001		P<0.001			NS

		Critère principal mRS modifié à 90 jours (critère secondaire pour EXTEND-IA)		Taux de patients indépendants =autonomie mRS ≤2 à 90 jours		Mortalité à 90 jours	
REVASCAT n=206 patients randomisés	MT +rt-PA	Odds ratio 1.7 (1.05-2.8)		43,7%	Odds ratio ajusté 2.1	(95% CI, 1.1– 4)	18.4%
	TT référence dont rt-PA			28.2%			15.5%
	p	-		-		NS	

THRACE n= 414 patients randomisés	MT +rt-PA	Odds ratio 1.32 (0.86-2.06)		53 %	Odds ratio 1.55	(95% CI, 1.05– 2.30)	12 %	
	TT référence dont rt-PA			42 %			13 %	
	p	-		P = 0.028		NS		
RESILIENT n= 221 patients randomisés	MT +rt-PA	Odds ratio ajusté 2.28 (1.41-3.69)		35.1 %	Odds ratio ajusté 2.55	(95% CI, 1.34– 4.88)	24.3 %	
	TT référence dont rt-PA			20.0 %			30.0 %	
	p	-		-		NS		
DEFUSE-3 n= 182 patients randomisés	MT +rt-PA	3 (1-4)	Odds ratio 2.77 (1.63-4.70)		45 %	Odds ratio ajusté 2.67	(95% CI, 1.60– 4.48)	14 %
	TT référence dont rt-PA	4 (3-6)			17 %			26 %
	p	P<0.001		P<0.001		NS		

Tableau 13 : Principaux résultats d'efficacité et sécurité de l'étude DAWN (9)

		Critère principal Score d'utilité pondérée du score de Rankin (mRS) à 90 jours		Taux de patients indépendants =autonomie mRS ≤2		Mortalité à 90 jours
DAWN n= 206 patients randomisés	TEV +rt-PA	5.5 ± 3.8 (24.8-6.2)	Différence absolue (95% Intervalle de crédibilité) 2.1 (1.2-3.1) Différence ajustée (95 Intervalle de crédibilité) 2.0 (1.1-3.0) Probabilité de supériorité >0.999	49 %	Différence absolue (95% Intervalle de crédibilité) 36 (24 - 47) Différence ajustée (95 Intervalle de crédibilité) 33 (21 – 44) Probabilité de supériorité >0.999	19 %
	TT usuel dont rt-PA	3.4 ± 3.1 (2.7 à 4.0)		13 %		18 % Différence absolue (95% IC) 1 (-10 à 11) Risk Ratio (95% IC) 1 (1 à 2)

5. Guidances cliniques

a. Recommandations thérapeutiques de l'ESO/

ESMINT (2015)

- « La thrombectomie mécanique ne doit pas empêcher l'initiation de la thrombolyse intraveineuse si indiquée et la thrombolyse intraveineuse ne doit pas retarder la thrombectomie mécanique » (classe I, niveau de preuve A)
- « La thrombectomie mécanique doit être effectuée aussi vite que possible quand indiquée » (classe I, niveau de preuve A)
- « Si la thrombolyse intraveineuse est contre indiquée, la thrombectomie mécanique est recommandée en 1^{er} traitement pour les occlusions de large vaisseau » (classe I, niveau de preuve A)
- « L'occlusion vaisseau intracrânien doit être diagnostiquée par une technique d'imagerie non-invasive quand possible avant de considérer le traitement avec une thrombectomie mécanique. » (classe I, niveau de preuve A)

b. Recommandations thérapeutiques de la SFNR (2015)

- « La décision de réaliser une TM ne doit pas retarder la réalisation de la TIV. De même, la réalisation de la TIV ne doit pas retarder la TM » (classe I, niveau de preuve A)
- « L'âge élevé (> 80 ans) n'est pas à lui seul une contre-indication à la thrombectomie mécanique. » (classe I, niveau de preuve A)

c. Recommandations thérapeutiques de l'AHA/ASA (2018)

- « Chez les patients sélectionnés atteints d'AVC dans les 6 à 16 heures après la dernière fois où le patient a été vu asymptomatique, qui ont une occlusion d'un gros tronc artériel de la circulation antérieure et qui présentent d'autres critères d'admissibilité de DAWN ou de DEFUSE 3, une thrombectomie mécanique est recommandée » (classe I, niveau de preuve A)
- « Chez les patients sélectionnés atteints d'AVC dans les 6 à 24 heures après la dernière fois où le patient a été vu asymptomatique, qui ont une occlusion d'un gros tronc artériel de la circulation antérieure et qui répondent à d'autres critères d'admissibilité de l'étude DAWN, la thrombectomie mécanique est raisonnable » (classe IIa (modérée), niveau de preuve B-R)

Partie III : Adoption d'un traitement (perspective médico-économique)

I- Evaluation médico-économique

1. Principes et objectifs

L'évaluation médico-économique (EME) est une adaptation du « calcul économique » à l'univers de la santé et est définie par Claude Le Pen et Pierre Levy comme étant « l'ensemble des concepts et techniques permettant à un agent économique rationnel d'optimiser ses décisions quand diverses options d'allocation de ressources rares lui sont offertes » (16).

L'EME s'inscrit dans un contexte où la santé et plus particulièrement les ressources humaines et matérielles mobilisables sont associées à des coûts. Il s'agit d'une démarche permettant d'orienter les décisions publiques en établissant la notion de rentabilité en prenant en compte l'aspect à la fois clinique et économique d'une prise en charge. Cette discipline a donc pour objectif d'orienter la décision de mobiliser des ressources en privilégiant le bénéfice collectif et l'équité d'accès aux soins.

L'appréhension des coûts liés à une procédure s'effectue toujours en fonction d'une perspective préalablement définie (patient, sécurité sociale, payeur, sociétale...). En effet, en fonction de celle-ci, la notion de coût peut être à la fois perçue comme un gain ou une perte d'argent.

L'évaluation médico-économique a permis de justifier le remboursement du « stent retriever » et la prise en charge de la procédure dans un grand nombre de pays d'Europe ainsi que la rédaction de recommandations au niveau international favorisant ainsi l'accès des patients à ce traitement.

Comme le souligne l'OMS, faire changer la pratique médicale repose bien souvent sur l'obtention d'un financement des soins médicaux ainsi que sur la prise en charge d'une pathologie par le système de santé (1).

Un financement approprié d'une prise en charge médicale peut inciter à changer la pratique tout en favorisant la recherche clinique et le développement d'innovation.

Même si un dispositif médical à première vue peut paraître très coûteux, appréhendé dans sa globalité, le coût de ce dernier est souvent contrebalancé par des frais diminués à long terme liés à un meilleur état de santé des patients.

L'EME est une discipline qui permet d'identifier des besoins non satisfaits en évaluant l'efficacité des traitements et des interventions. Elle apporte des données visant à répondre aux objectifs suivants :

- Surmonter les barrières de coûts
- Allouer les ressources de manière adéquate
- Informer les payeurs et les professionnels de santé sur comment atteindre un objectif de santé en prenant en compte les contraintes budgétaires
- Mettre en évidence les données cliniques et économiques pour favoriser un mode de prise en charge des patients plus efficient et solvable pour celui qui finance

Dans cette partie, nous nous intéresserons aux choix structurants de l'EME suivant les recommandations émises par la HAS puis dans un deuxième temps aux évidences médico-économiques liées à la thrombectomie mécanique avec stent retriever.

2. Données structurantes de l'EME

a. Type d'analyse

Claude Le Pen et Pierre Levy définissent l'efficacité ou la rentabilité médico-économique comme étant « le rapport entre les résultats et les coûts d'une intervention médicale ». Ils rappellent que ce ratio différentiel coût résultat (RDCR) ou *Incremental Cost Effectiveness Ratio (ICER)* en anglais est un critère sans dimension et indépendant du nombre de patients auquel il s'applique. Une prise en charge médicale peut alors être efficace sans que le nombre de personnes pouvant en bénéficier ne soit considéré. Pour évaluer l'impact qu'une stratégie efficace peut avoir sur les dépenses de santé, des analyses d'impact budgétaire sont nécessaires.

Classiquement l'EME est associée à quatre types d'analyse :

- Analyse coût-bénéfice (ACB)
- Analyse coût-utilité (ACU)
- Analyse coût-efficacité (ACE)
- Analyse d'impact budgétaire (AIB)

Même si l'analyse coût-efficacité a pendant des années été la référence en matière d'étude médico-économique, il semblerait qu'elle soit maintenant moins largement utilisée au profit des études coût-utilité. En effet, l'ACE ne permet pas d'appréhender une pathologie dans sa globalité se focalisant seulement sur un critère unidimensionnel d'efficacité du traitement. Il arrive d'ailleurs très souvent que les résultats des traitements entraînent plusieurs effets. Par exemple, un traitement peut augmenter la survie tout en diminuant l'autonomie des patients. Les accidents vasculaires cérébraux ischémiques étant des pathologies aiguës entraînant des séquelles à long terme, il apparaît plus révélateur d'appréhender l'efficacité des prises en charge par le biais des analyses de coût-utilité.

Les analyses d'impact budgétaire sont quant à elles utiles pour appréhender la capacité à payer des institutions.

b. Perspective

« L'analyse de référence adopte une perspective collective, suffisamment large pour tenir compte de l'ensemble des parties prenantes concernées par les interventions étudiées » *Recommandation 2 (61)*.

C'est grâce à cette notion de perspective que l'on peut appréhender les différents types de coûts à intégrer dans le modèle. La perspective sociétale considère les coûts pour la collectivité (bilan socioéconomique sans les prestations en espèces, mais avec les pertes de production) alors que la perspective système de santé ne prend pas en considération les coûts indirects.

c. Horizon temporel

L'horizon temporel est la durée sur laquelle le modèle retranscrit des informations de coût et de résultat des patients et dépend de l'histoire naturelle de la pathologie. Dans les ACE et ACU, l'horizon temporel dit de vie entière est le plus souvent utilisé pour retranscrire les résultats des simulations jusqu'au décès des patients. Dans les AIB, « il est défini à court et moyen terme, de trois à cinq ans, voire plus afin d'être compatible avec le rythme de stabilisation de la diffusion de l'intervention sur le marché et avec les prévisions annuelles du décideur budgétaire » (61).

d. Choix du taux d'actualisation

La valeur des coûts et des résultats varie avec le temps. Le choix du taux d'actualisation permet « de les ramener à leur valeur présente » *Recommandation 6* (61).

Ces taux d'actualisation peuvent varier d'un pays à l'autre en fonction des recommandations en vigueur.

e. Population d'intérêt

« La population d'analyse, retenue dans l'analyse de référence, est l'ensemble des individus dont la santé est affectée par les interventions étudiées de manière directe ou de manière induite. La démarche économique peut justifier l'analyse de sous-populations spécifiques en présence d'une hétérogénéité sur les résultats ou les coûts » *Recommandation 3* (61).

f. Choix des interventions à comparer

« L'évaluation économique est une démarche comparative. L'analyse de référence identifie toutes les interventions qui sont en concurrence avec l'intervention évaluée auprès d'une population donnée » *Recommandation 4* (61).

D'après les agences HTA européennes, l'option de comparaison la plus pertinente de la thrombectomie mécanique par stent retriever seule ou en association avec la thrombolyse intraveineuse semble être la thrombolyse intraveineuse seule.

3. Données requises pour l'évaluation médico-économique

a. Différents types de coûts

Les différents types de coûts considérés dans l'analyse médico-économique sont énumérés dans le **Tableau 14**.

Tableau 14 : types de coûts dans l'analyse médico-économique

	Coûts médicaux	Coûts non médicaux
Coûts directs	Ressources (biens et services) du secteur sanitaire utilisées pour le traitement (consultations, examens, médicaments, hospitalisation...)	Ressources non sanitaires (autres secteurs) utilisées pour le traitement (transports, aménagement du logement, aide domestique, services sociaux...)
Coûts indirects	Coût des pathologies futures non liées au traitement	Coût du temps perdu du fait de la maladie Perte de productivité (absentéisme, présentéisme)

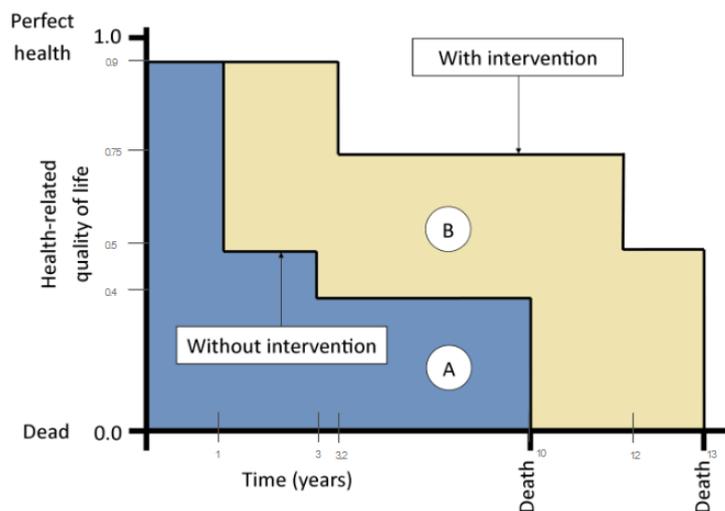
Source : Le Pen et Levy (16)

b. Données d'efficacité et d'utilité

Dans les études de coût-efficacité, la notion d'efficacité est généralement traduite en QALY (*Quality adjusted life year*). Il s'agit d'une unité de mesure du bénéfice médical d'une stratégie. Il fait référence aux années de vie gagnées ajustées à la qualité. Un QALY équivaut à une année de vie passée en parfaite santé et 0 QALY correspond à la mort. Le calcul d'un QALY est détaillé dans la

Figure 15. Dans le cadre des AVC, les QALY associés aux états de santé sont déterminés par la multiplication du temps passé dans les états de santé (mRS 0-6) et l'utilité (mesurée par un questionnaire d'utilité) associé à ce même état de santé.

Figure 15 : Exemple de calcul d'un QALY

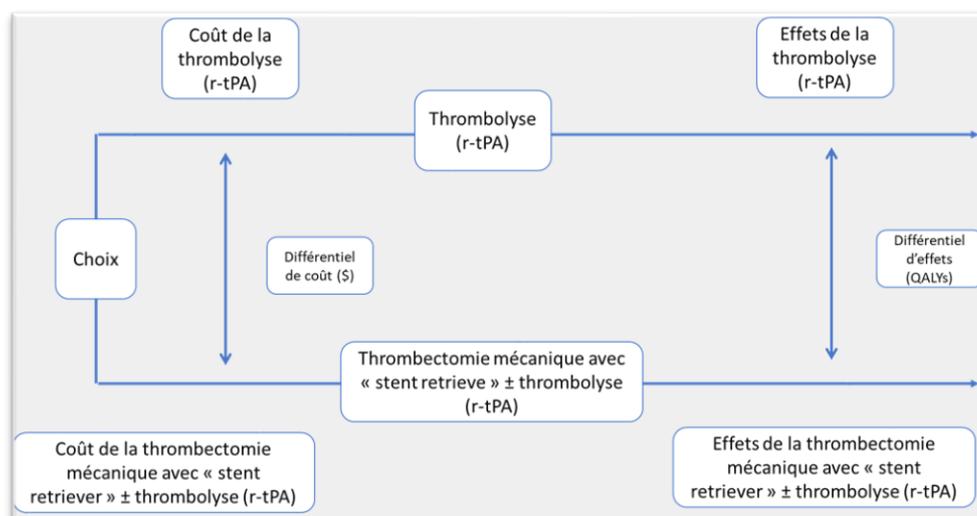


$$\text{QALY gained with A} = 0.9 \times 1 + 0.5 \times 2 + 0.4 \times 7 = 4.4$$

$$\text{QALY gained with B} = 0.9 \times 3.2 + 0.75 \times 8 + 0.5 \times 1 = 9.38$$

La structure de l'évaluation médico-économique (**Figure 16**) permet grâce au calcul d'un différentiel de coût (ΔC) et d'un différentiel d'efficacité (ΔE) entre deux stratégies d'obtenir le RDCR. Ce dernier étant la valeur mathématique traduisant la notion d'efficacité établit dans les analyses de coût-utilité.

Figure 16 : Structure de l'évaluation médico-économique

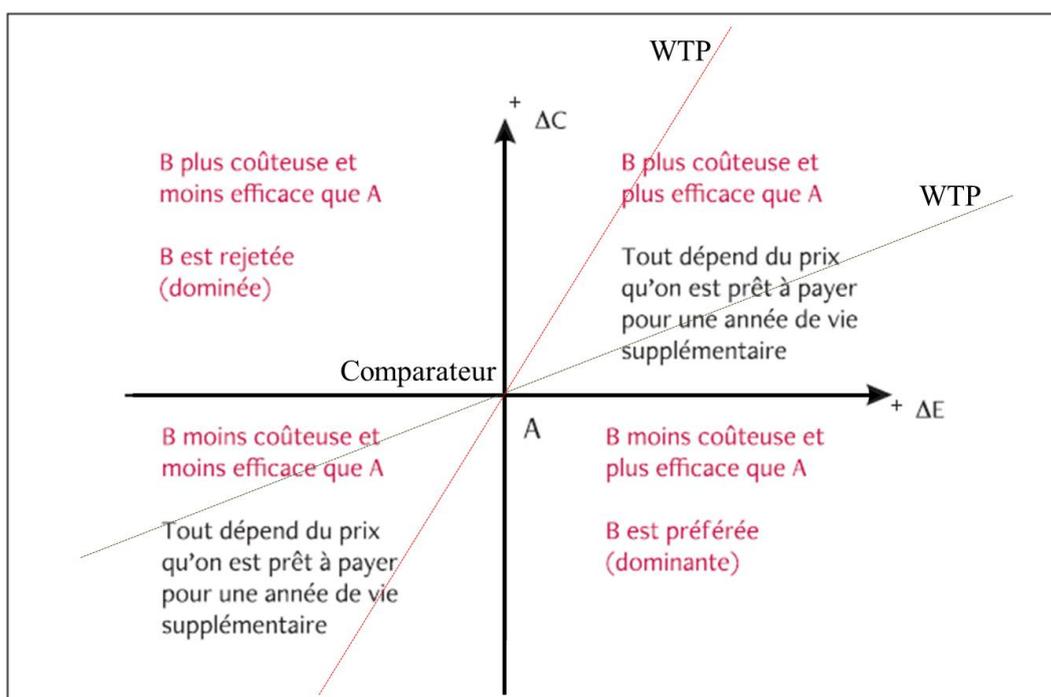


De manière pratique, l'interprétation du RDCR n'est possible qu'en prenant en considération le seuil d'efficacité. Ce dernier correspond à la disposition à payer pour obtenir un QALY. En d'autres mots, il s'agit du montant maximum de coût par QALY qu'on accepterait de payer si on prenait en charge la stratégie de traitement (en anglais *Willingness To Pay*).

Ce seuil est dans la plupart des pays implicite. L'OMS définit ce seuil comme étant situé entre un et trois fois le produit intérieur brut par habitant. De manière explicite, le Royaume-Uni utilise un seuil situé entre 20 000 et 30 000£ par QALY. Ce seuil conditionne le remboursement des produits de santé dans le royaume (en dessous du seuil les produits sont pris en charge). A titre d'exemple, aux États-Unis les interventions étaient considérées implicitement comme efficaces si le RDCR était inférieur ou égal au seuil conventionnel situé entre 50 000 et 100 000 dollars par QALY.

La représentation graphique de la comparaison entre deux stratégies peut s'effectuer dans un plan (ΔE ; ΔC) où le différentiel d'effet est en abscisse et le différentiel de coût en ordonnée. En fonction du cadran dans lequel se trouve le RDCR, l'interprétation de celui-ci sera différente (**Figure 17**).

Figure 17 : Plan d'efficience



Source : Le Pen et Levy (16)

4. Modélisation

Le modèle est une représentation simplifiée de la réalité est un outil à la fois prédictif (élaborer des prévisions), normatif (fixer des règles de gestion) et descriptif (mimer l'évolution d'une pathologie). En neuroradiologie interventionnelle, les modèles médico-économiques les plus utilisés sont les modèles de Markov et les arbres de décisions. Seuls ces deux types de modèles seront détaillés dans cette partie.

a. Les arbres de décision

Les arbres de décision peuvent être utilisés pour effectuer une évaluation comparative de plusieurs stratégies de traitement dans un processus linéaire (où les patients ne peuvent pas revenir à un état précédent). Dans le livre *Evaluation médico-économique : concepts et méthodes* (16), Claude Le Pen et Pierre Levy le décrivent comme « la structure logique d'un parcours patient en partant d'une décision de traitement, en envisageant les principaux événements aléatoires, mais probabilisables, qui peuvent en découler et en déterminant un résultat final sous la double forme d'un bénéfice et d'un coût attachés à chacune des options du choix initial ».

L'arbre de décision (**Figure 19**) est conventionnellement représenté par des nœuds et branches où :

- Un carré correspond à un « **nœud décisionnel** ». Un choix va devoir être opéré en fonction des différentes options possibles de traitement.
- Un cercle correspond à un « **nœud aléatoire** » décrivant une série d'évènement lié à la prise de décision.

- Un triangle correspond à un « **nœud terminal** » illustrant la fin de l'analyse (on ne comptabilise plus de résultats et coûts associés à ces patients).

Les branches qui émanent d'un « nœud aléatoire » illustrent les probabilités de survenue d'un évènement liées au dit nœud.

b. Modèle de Markov

La modélisation de Markov qui tient son nom de son inventeur au début du 20^e siècle permet de simuler sur le long terme l'évolution des sujets à travers un nombre d'états caractéristiques d'une pathologie. En d'autres mots, les chaînes de Markov décrivent l'évolution d'une pathologie grâce à un ensemble d'états successifs et où les patients ne peuvent être que dans un seul et même état à un instant donné. Le passage d'un état à un autre est régi par la probabilité de transition de l'état i vers l'état j :

$$P(X_1 = j \mid X_0 = i)$$

Le modèle de Markov (**Figure 19**) est un processus sans mémoire, les probabilités de transition ne dépendent que de l'état de santé dans lequel se trouvait le patient à un moment donné sans dépendre de ce qui s'est passé avant. Les états de santé sont définis grâce à l'histoire naturelle de la pathologie et aux évènements cliniques majeurs ayant en général un impact sur la survie ou la qualité de vie liée. Lors des simulations, les patients peuvent passer d'un état dit « transitoire » à un autre. A l'inverse, les patients rentrant dans un état de santé dit « absorbant » ne pourront plus en sortir (ex : décès). La longueur des cycles est généralement constante et dépend souvent de la fréquence des visites de suivi et de la disponibilité de l'information. Les chaînes de Markov permettent de mesurer les effectifs dans chaque cycle, les coûts et les effets pour chaque cycle et par état.

c. Sensibilités

Les informations sur les coûts, les avantages et les risques sont rarement connues avec certitude, surtout lorsqu'on se tourne vers l'avenir. Il est donc essentiel de procéder à une analyse de sensibilité, afin de tester la robustesse des résultats face à des changements de certains paramètres du modèle.

Analyses de sensibilité déterministes

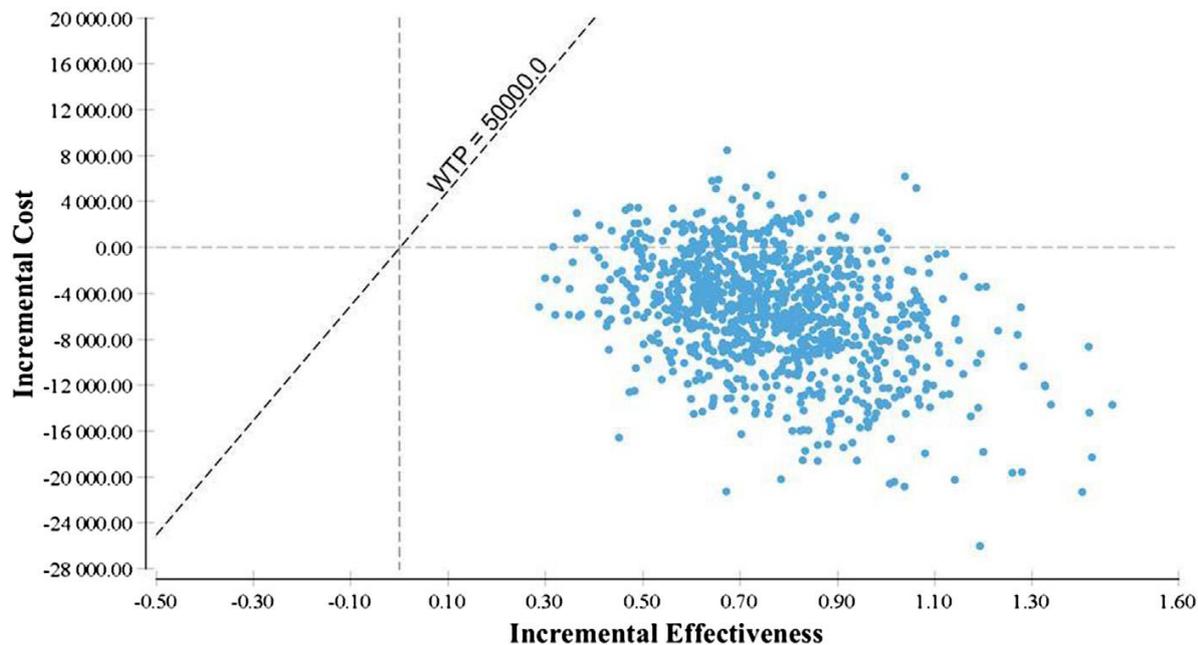
Les analyses unidimensionnelles déterministes permettent de mesurer l'effet de la variation d'un paramètre (toute chose égale par ailleurs) sur le résultat final. La présentation des résultats s'effectue généralement dans un diagramme dit de « Tornado » et permet de hiérarchiser les paramètres en fonction de l'effet produit de leur variation sur le résultat. Le paramètre placé en haut de la pyramide est le paramètre dont la variation a le plus d'effet sur le résultat.

Analyses de sensibilité probabilistes

Les analyses de sensibilités stochastiques ou probabilistes (PSA) utilisent les techniques de MonteCarlo pour effectuer des simulations de calcul un très grand nombre de fois en faisant varier les paramètres du modèle selon des lois de statistiques. Ces analyses permettent de

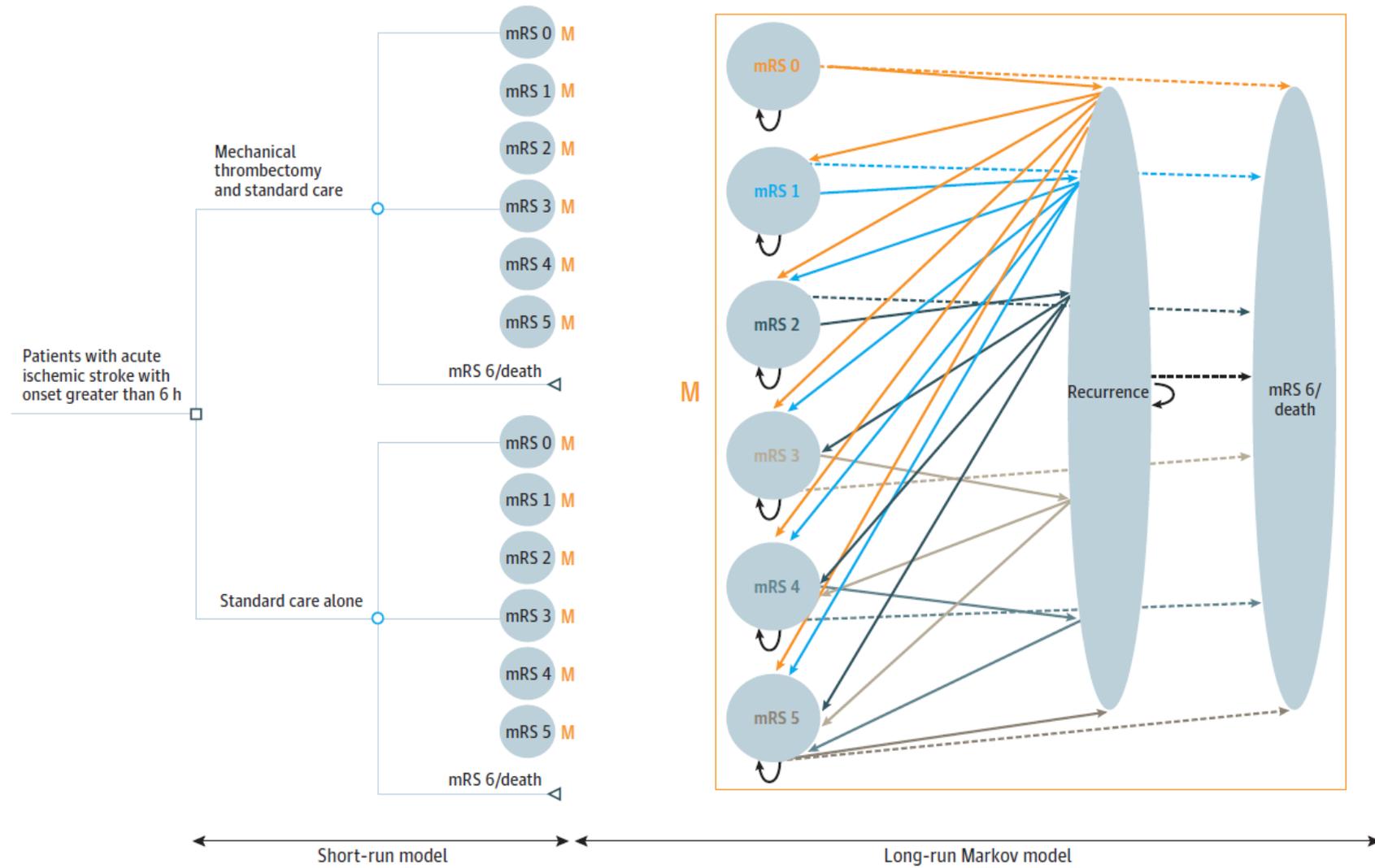
connaître la probabilité pour un RDCR d'être situé sous le seuil d'efficience (WTP) en étant coût-efficace ou dominante. Dans l'étude de coût-utilité de Barral et al., la simulation stochastique a permis d'obtenir un résultat dominant (RDCR < 0) dans 85,5% des cas (**Figure 18**).

Figure 18 : Résultat d'une simulation stochastique (MonteCarlo) dans le plan coût et efficacité.



Source : Barral et al. (14)

Figure 19 : Modèle médico-économique intégrant un arbre de décision à court terme et un modèle de Markov à long terme



Source : Peultier et al. (62)

5. Revue de la littérature des évidences économiques

a. Intervention et choix du comparateur

L'AVC ischémique est une urgence thérapeutique qui doit être prise en charge le plus rapidement possible. Même si plusieurs techniques de thrombectomie mécanique ont été développées au fil du temps, cette thèse ne s'intéresse qu'à la technique par usage de stent retriever.

L'objectif de la recherche était d'identifier toutes les analyses de type coût-utilité, coût-efficacité ou impact budgétaire liées à l'utilisation de la TM (avec stent retriever) plus IVT par rapport à l'IVT seule comme traitement pour les patients atteints d'une occlusion artérielle intracrânienne de gros calibre.

b. Stratégie de recherche

La recherche a été effectuée à l'aide de la base de données Pubmed-Medline, comme le montre le tableau ci-dessous. En outre, des recherches manuelles ont été effectuées afin d'assurer un examen complet de la littérature.

Tableau 15 : Stratégie de recherche

Type de littérature	Base de données	Méthodologie
Littérature scientifique	Pubmed-Medline	Algorithme de recherche

Tableau 16 : Algorithmes utilisés pour la revue de la littérature

Algorithme de recherche
((cost-effectiveness) OR (cost-utility)) OR (budget impact) AND (thrombectomy)

c. Sélection des études

Tableau 17 : Sélection des études selon les critères PICO

Patients	Adultes (>18 ans) avec un diagnostic confirmé d'accident vasculaire ischémique dû à l'occlusion d'une ou plusieurs artères intracrâniennes
Intervention	Thrombectomie mécanique avec stent retriever avec ou sans IVT
Comparateurs	IVT ou management médical si IVT contre-indiquée
Outcomes	Données provenant analyses de type coût-utilité, coût-efficacité ou impact budgétaire : <ul style="list-style-type: none">• RDCR• Impact budgétaire

Les critères d'exclusion :

- Publication antérieure à l'année 2015
- Etudes de comparaison de coûts
- Article non accessible
- Etude de micro-costing
- Etudes de coût-bénéfice
- Rapports et articles publiés dans une langue autre que l'anglais
- Opinions sans démonstration
- Sans lien avec l'objet de l'essai
- Ne remplissant pas les objectifs de recherche
- Citations d'abstracts sans que le texte soit disponible dans son intégralité

d. Identification des études incluses

Tableau 18 : Résultats de la recherche Pubmed-Medline

N° de la Recherche	Algorithme	Filtres	Résultats	Date
1	((cost-effectiveness) OR (cost-utility)) OR (budget impact)) AND (thrombectomy)	NA	118	06-12-2020
2	((cost-effectiveness) OR (cost-utility)) OR (budget impact)) AND ((thrombectomy) OR (intra-arterial treatment))	NA	16	06-12-2020
2	((cost-effectiveness) OR (cost-utility)) OR (budget impact)) AND ((thrombectomy) OR (intra-arterial treatment))	À partir de 2015	92	06-12-2020

L'algorithme de recherche numéro 1 présenté dans le **Tableau 18** a permis d'obtenir 118 résultats le 06 décembre 2020. L'algorithme de recherche numéro 2 a permis d'obtenir 166 résultats. L'application d'un filtre associé à la date de publication a permis de faire baisser le nombre d'articles identifiés à 92. Parmi ces derniers, respectivement 66 et 6 articles ont été rejetés grâce aux titres et abstracts et lecture complète des articles (**Figure 20**). D'autre part une revue manuelle a permis d'ajouter une étude. Au total, ce sont 20 analyses qui sont retenues grâce à cette revue de littérature. Aucune analyse d'impact budgétaire n'a été identifiée.

Figure 20 : Méthode de sélection des articles dans la revue de littérature économique

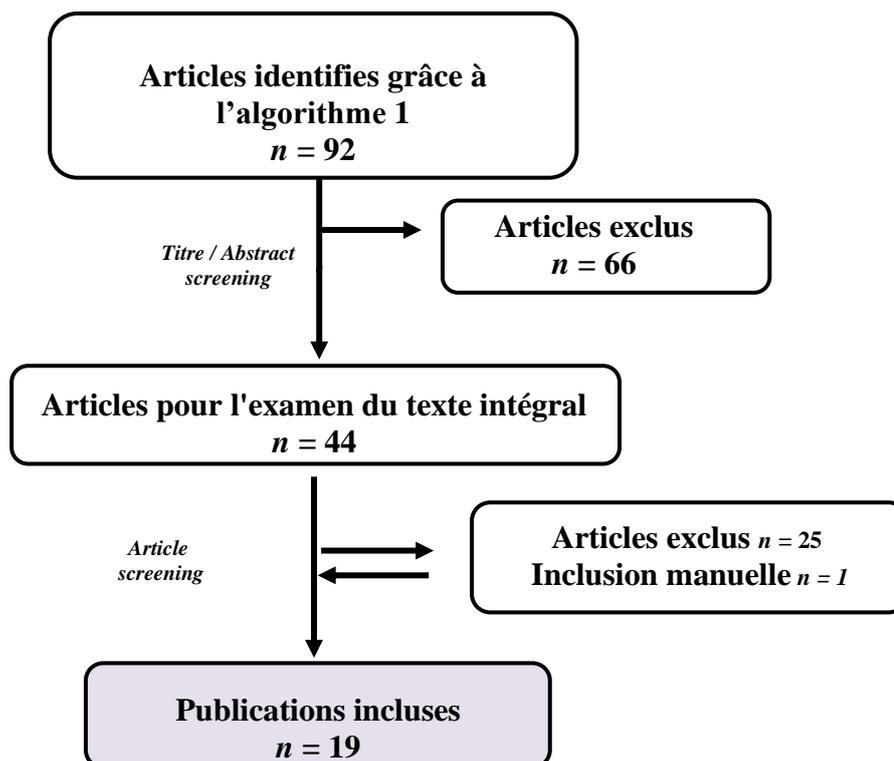


Tableau 19 : Liste des articles retenus dans la revue de littérature économique suivant l’algorithme de recherche n°2

Ganesalingam et al.	2015	Royaume-Uni	Cost-Utility Analysis of Mechanical Thrombectomy Using Stent Retrievers in Acute Ischemic Stroke (63)
Leppert et al.	2015	Etats-Unis	Cost-Effectiveness of Intra-Arterial Treatment as an Adjunct to Intravenous Tissue-Type Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke (64)
Xie et al.	2015	Canada	Mechanical Thrombectomy in Patients With Acute Ischemic Stroke: A Health Technology Assessment (65)
Kunz et al.	2016	Etats-Unis	Cost-Effectiveness of Endovascular Stroke Therapy: A Patient Subgroup Analysis From a US Healthcare Perspective (66)
Aronsson et al.	2016	Suède	Cost-effectiveness of endovascular thrombectomy in patients with acute ischemic stroke (67)
Lobotesis et al.	2016	Royaume-Uni	Cost-effectiveness of stent-retriever thrombectomy in combination with IV t-PA compared with IV t-PA alone for acute ischemic stroke in the UK (68)
Shireman et al.	2017	Etats-Unis	Cost-Effectiveness of Solitaire Stent Retriever Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: Results From the SWIFT-PRIME Trial (Solitaire With the

			Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke) (69)
Nogales et al.	2017	Espagne	Cost-effectiveness of mechanical thrombectomy using stent retriever after intravenous tissue plasminogen activator compared with intravenous tissue plasminogen activator alone in the treatment of acute ischaemic stroke due to large vessel occlusion in Spain (70)
Carlsson et al.	2017	Suède	Long-term cost-effectiveness of thrombectomy for acute ischaemic stroke in real life: An analysis based on data from the Swedish Stroke Register (Riksstroke) (71)
Achit et al.	2017	France	Cost-Effectiveness of Thrombectomy in Patients With Acute Ischemic Stroke: The THRACE Randomized Controlled Trial (72)
Arora et al.	2018	Australie	Cost-effectiveness of mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: an Australian payer perspective (75)
Pan et al.	2018	Chine	Cost-effectiveness of mechanical thrombectomy within 6 hours of acute ischaemic stroke in China (73)
Ruggeri et al.	2018	Italie	Cost-effectiveness analysis of mechanical thrombectomy with stent retriever in the treatment of acute ischemic stroke in Italy (74)
Pizzo et al.	2019	Royaume-Unis	Cost-utility analysis of mechanical thrombectomy between 6 and 24 hours in acute ischemic stroke (75)
Heggie et al.	2019	Royaume-Uni	Mechanical thrombectomy in patients with acute ischemic stroke: A cost-effectiveness and value of implementation analysis (77)
Barral et al.	2020	France	Cost-effectiveness of stent-retriever thrombectomy in large vessel occlusion strokes of the anterior circulation: Analysis from the French societal perspective (78)
Khunte et al.	2020	Etats-Unis	Cost-effectiveness of endovascular thrombectomy in patients with acute stroke and M2 occlusion (79)
Peultier et al.	2020	Etats-Unis	Cost-effectiveness of Mechanical Thrombectomy More Than 6 Hours After Symptom Onset Among Patients With Acute Ischemic Stroke

Tableau 20 : Liste des articles retenus dans la revue manuelle de littérature économique

Kunz et al.	2018	Etats-Unis	Cost-effectiveness of Endovascular Therapy for Acute Ischemic Stroke : a Systematic Review of the Impact of Patient Age. (80)
-------------	------	------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

6. Résumés des études de coût-utilité

a. Ganesalingam et al.

L'étude de Ganesalingam et al. est une étude de coût-utilité publiée en 2015 utilisant un arbre de décision jusqu'à trois mois et un modèle de Markov (à long terme) sur un horizon temporel dit de vie entière (20 ans). La durée des cycles était de trois mois. La perspective de cette étude était celle du *UK National Health Service and Personal Social Services*). Les données de coût provenaient du *National Health Service Pay and Prices Indices* (coût des médicaments, dispositifs médicaux, matériel, intervention, temps du personnel pour l'administration, la durée de séjour en soins intensifs, la rééducation post-opératoire, soins communautaires, récurrence). Les données d'efficacité (mRS à trois mois) étaient extraites d'une méta-analyse incluant les études MR-CLEAN, ESCAPE, EXTEND-IA, SWIFT PRIME et REVASCAT. Dans le modèle à long terme, tous les coûts et résultats après la première année étaient actualisés à un taux annuel de 3,5%.

b. Leppert et al.

L'étude de Leppert et al. est une étude de coût-utilité publiée en 2015 utilisant un arbre de décision à court terme et un modèle de Markov (à long terme) sur un horizon temporel dit de vie entière (30 ans). La durée des cycles était d'un an. La perspective de cette étude était celle du système de santé étasunien. Les données de coût provenaient du *National Inpatient Sample US nationwide estimates of Medicare Costs* et ont été ventilés par mRS. Les données d'efficacité (mRS à trois mois) provenaient d'une méta-analyse incluant les études MR-CLEAN, ESCAPE, EXTEND-IA, SWIFT PRIME et REVASCAT. Dans le modèle à long terme, tous les coûts et résultats après la première année étaient actualisés à un taux annuel de 5%.

c. Xie et al

L'étude de Xie et al. est une étude de coût-utilité publiée en 2016 utilisant un arbre de décision à court terme (jusqu'à 90 jours) et un modèle de Markov à long terme (à partir de 90 jours) sur un horizon temporel de 5 ans. L'objectif consistait à mesurer l'efficacité de la thrombectomie mécanique versus la thrombolyse intraveineuse chez les patients présentant un AVCi. Dans le modèle à court terme, les patients étaient répartis dans trois états de santé [indépendants (mRS 0-2), dépendants (mRS 3-5), décès (mRS 6)]. Dans le modèle à long terme et suivant des cycles d'un mois, les patients pouvaient :

- La première année passer d'un état d'indépendance à un état de dépendance et vice et versa.
- Après la première année rester dans le même état de santé défini par leur score mRS à trois mois ou effectuer une transition vers un état de santé absorbant (décès).

A la différence de la plupart des modèles cités précédemment, celui-ci n'incluait pas l'état de santé « récurrence ». La perspective de cette étude était celle du payeur public canadien. Les données d'efficacité (mRS à trois mois) provenaient d'une méta-analyse réalisée sur les cinq essais contrôlés randomisés publiés en 2015 (MR-CLEAN, ESCAPE, EXTEND-IA, SWIFT

PRIME et REVASCAT). L'utilité associée à chaque état de santé était basée sur les résultats de l'étude de Droman et al (81). Les données de coût provenaient de l'étude de Mittmann et al. (82) et considéraient à la fois des coûts directs médicaux et non médicaux (service d'urgence, hospitalisation, rééducation, salaire des médecins, diagnostic, médicaments, et utilisation des ressources pour les aidants non rémunérés) et des coûts indirects (perte de productivité). Tous les coûts et résultats après la première année étaient actualisés à un taux annuel de 5%.

d. Kunz et al.

L'étude de Kunz et al. est une étude de coût-utilité publiée en 2016 utilisant un arbre de décision jusqu'à trois mois et un modèle de Markov (à long terme) sur un horizon temporel dit de vie entière (30 ans). La durée des cycles était d'un an. La perspective de cette étude était celle du système de santé étasunien. Les données de coût provenaient du *National Impatient Sample US nationwide estimates of Medicare Costs* et ont été ventilés pour 3 groupes de scores mRS (score mRS, 0-3 : sortie vers le domicile ou les services de santé à domicile ; score mRS, 4-5 : sortie vers un établissement de soins infirmiers spécialisé ; score mRS, 6 : mort à la sortie). Les données d'efficacité (mRS à trois mois) étaient extraites de la méta-analyse HERMES(83) incluant les études MR-CLEAN, ESCAPE, EXTEND-IA, SWIFT PRIME et REVASCAT. Dans le modèle à long terme, tous les coûts et résultats après la première année étaient actualisés à un taux annuel de 3%.

e. Aronsson et al.

L'étude de Aronsson et al. est une étude de coût-utilité publiée en 2016 utilisant un arbre de décision jusqu'à trois mois et un modèle de Markov (à long terme) sur un horizon temporel dit de vie entière. La perspective de cette étude était celle du système de santé suédois. Les données d'efficacité (mRS à trois mois) étaient extraites de la méta-analyse HERMES (73) incluant les études MR-CLEAN, ESCAPE, EXTEND-IA, SWIFT PRIME et REVASCAT. Dans le modèle à long terme, la récurrence était prise en compte et les patients réentrant dans le modèle ne pouvaient transitionner que vers un mRS égal ou plus important que l'état dans lequel ils étaient avant le nouvel AVCi. Les coûts pour la première année après l'AVCi et la récurrence ont été extraits de l'étude de Ghatnekar O (84). Un multiplicateur de coût a été utilisé pour répartir les coûts en fonction des mRS. Les coûts à long terme provenaient eux aussi de l'étude de Ghatnekar O (84) mais étaient ventilés par mRS grâce à l'étude de Earnshaw et al.(85). Le coût de traitement par thrombectomie mécanique a été obtenu auprès des hôpitaux universitaires de Göteborg, Linköping et Stockholm. Tous les coûts et résultats après la première année étaient actualisés à un taux annuel de 3%.

f. Lobotesis et al

L'étude de Lobotesis et al. est une étude de coût-utilité publiée en 2016 utilisant un arbre de décision jusqu'à 90 jours et un modèle de Markov à long terme (à partir de 90 jours) sur un horizon temporel dit de vie entière. Dans le modèle à long terme, les patients pouvaient :

- Rester dans le même état de santé défini par leur score mRS à trois mois
- Effectuer une transition vers un état de santé absorbant (décès)

- Récidiver et ré rentrer dans le modèle (le risque de récurrence était le même pour tous les patients des différents états de santé. Seule une récurrence par cycle pouvait être observée)

Les patients réentrants dans le modèle ne pouvaient être distribués que dans un état de santé égal ou pire que l'état de santé dans lequel ils étaient avant de récidiver. La perspective de cette étude était celle du système de santé anglais. Les données d'efficacité (mRS à trois mois) étaient extraites de l'étude SWIFT PRIME. L'utilité associée à chaque état de santé était basée sur les résultats de l'étude Oxford Vascular (OXVASC) (86). Le coût du stent retriever utilisé pour réaliser la thrombectomie mécanique a été fourni par Medtronic. Les coûts liés à l'utilisation de la salle d'angiographie pour la procédure (pondérés par le temps de la procédure) provenaient du *Personal Social Services Research Unit* (87) (PSSRU) 2020 et de *Unit costs of Health & Social Care*. Les coûts associés à l'administration de traitement thrombolytique provenaient du *Single Technology Appraisal for alteplase* (TA122) (88) et PSSRU (87). Enfin, les coûts à long terme étaient quant à eux issus de l'étude OXVASC. Le coût total comprenait alors les coûts des dispositifs médicaux et des médicaments, les coûts d'administration du traitement (par exemple les frais de personnel et les frais généraux), la gestion des événements indésirables, les coûts d'hospitalisation et les coûts des soins de longue durée. Tous les coûts et résultats après la première année étaient actualisés à un taux annuel de 4%.

g. Shireman et al.

L'étude de Shireman et al. est une étude de coût-utilité publiée en 2017 utilisant un arbre de décision jusqu'à 90 jours et un modèle de Markov à long terme (à partir de 90 jours) sur un horizon temporel dit de vie entière. La perspective de cette étude était celle du système de santé étasunien. Pour chaque hospitalisation, les coûts ont été attribués soit en utilisant les données de facturation des hôpitaux, soit en appliquant les taux de remboursement moyens de Medicare lorsque les données de facturation n'étaient pas disponibles. Les coûts à long terme provenaient d'une cohorte de 958 patients victimes d'un AVCi entre 2010 et 2014. Les données d'efficacité (mRS à trois mois) étaient extraites de l'étude SWIFT PRIME. La qualité de vie des patients était mesurée à 30 et 90 jours après l'AVCi grâce au questionnaire EuroQol-5. Tous les coûts et résultats après la première année étaient actualisés à un taux annuel de 3%.

h. de Andres Nogalés et al.

L'étude de Nogales et al. est une étude de coût-utilité publiée en 2017 utilisant un arbre de décision jusqu'à 90 jours et un modèle de Markov à long terme (à partir de 90 jours) sur un horizon temporel dit de vie entière. Dans le modèle à long terme, les patients pouvaient :

- Rester dans le même état de santé définit par leur score mRS à trois mois
- Effectuer une transition vers un état de santé absorbant (décès)
- Récidiver et ré rentrer dans le modèle

Les patients réentrants dans le modèle ne pouvaient être distribués que dans un état de santé égal ou pire que l'état de santé dans lequel ils étaient avant de récidiver. Le modèle à long terme comprenait des durées de cycle différents de 91 jours à un an la première année post-AVCi puis un an après la première année. La perspective de cette étude était celle du système de santé

espagnol. L'utilité associée à chaque état de santé était basée sur les résultats de l'étude Oxford Vascular (OXVASC) (86). Les données d'efficacité (mRS à trois mois) étaient extraites de l'étude SWIFT PRIME. Les coûts unitaires ont été obtenus à partir des sources publiées disponibles, le coût des soins de santé en Espagne et les prix du marché et approuvé par un groupe d'experts composé de neurologues et de neuroradiologues interventionnels. Tous les coûts et résultats après la première année étaient actualisés à un taux annuel de 3%.

i. Carlsson et al.

L'étude de Carlsson et al. est une étude de coût-utilité publiée en 2017 utilisant un arbre de décision à court terme (jusqu'à 90 jours) et un modèle de Markov à long terme (à partir de 90 jours) sur un horizon temporel dit de vie entière (25 ans). Dans le modèle à long terme, les patients pouvaient :

- Rester dans le même état de santé définit par leur score mRS à 3 mois
- Effectuer une transition vers un état de santé absorbant (décès)
- Récidiver et ré rentrer dans le modèle

Les patients réentrants dans le modèle ne pouvaient être distribués que dans un état de santé pire ou égal à celui dans lequel ils étaient avant de récidiver. La durée des cycles était d'un an. La perspective adoptée était sociétale en Suède incluant les coûts des soins hospitaliers, des services sociaux et, pour les personnes en âge actif (<65 ans), les coûts de la perte de production. Les données d'efficacité (mRS à 3 mois) étaient extraites du registre suédois des accidents vasculaires cérébraux (RISSTROKE) et d'une méta-analyse réalisée sur les cinq essais contrôlés randomisés publiés en 2015 (MR-CLEAN, ESCAPE, EXTEND-IA, SWIFT PRIME et REVASCAT). Les données d'utilité provenaient de l'étude de Rivero-Arias et al. (86). Les coûts associés à la thrombectomie mécanique provenaient des données détaillées sur l'utilisation réelle des ressources de dix patients traités par voie endovasculaire à l'hôpital universitaire de Skan entre janvier et septembre 2015. Les coûts à long terme étaient quant à eux issus du registre RISSTROKE. Tous les coûts et résultats après la première année étaient actualisés à un taux annuel de 3%.

j. Achit et al.

L'étude de Achit et al. est une étude de coût-utilité publiée en 2017 avec une perspective assurance maladie française. L'horizon temporel retenu était d'un an et les données d'efficacité ainsi que de coût provenaient de l'étude THRACE. La qualité de vie liée à la santé était mesurée par le questionnaire EuroQol-5D à un an de la date de l'AVCi. Seuls les coûts associés à la procédure initiale étaient considérés (les coûts des soins ambulatoires y compris les visites médicales et la rééducation n'ont pas été pris en compte). Les caractéristiques du modèle ne sont malheureusement pas détaillées dans la publication.

k. Arora et al

L'étude de Arora et al. est une étude de coût-utilité publiée en 2018 dont l'objectif était de mesurer l'efficacité de la thrombectomie mécanique versus la thrombolyse en adoptant une perspective système de santé australien. Le modèle utilisait un arbre de décision jusqu'à 90

jours et un modèle de Markov à long terme (à partir de 90 jours) sur un horizon temporel dit de vie entière. Dans le modèle à long terme, les patients pouvaient :

- Rester dans le même état de santé définit par leur score mRS à trois mois
- Effectuer une transition vers un état de santé absorbant (décès)
- Récidiver et ré rentrer dans le modèle (le risque de récurrence était le même pour tous les patients des différents états de santé. Seule une récurrence par cycle pouvait être observée)

Les patients réentrants dans le modèle ne pouvaient être distribués que dans un état de santé égal ou pire que l'état de santé dans lequel ils étaient avant de récidiver. Les données d'efficacité (mRS à trois mois) étaient extraites de l'étude HERMES (83). Les données d'utilité provenaient de l'étude de Sturm et al. (89). Le coût du stent retriever utilisé pour réaliser la thrombectomie mécanique a été fourni par Medtronic. Les honoraires du médecin, les coûts de l'anesthésie et de l'imagerie provenaient du *Medicare Benefits schedule*. Les coûts de la salle d'opération, du transfert des patients et du personnel infirmier étaient fournis par l'étude de Campbell et al. (90). Les coûts par mRS pour le modèle de Markov étaient extraits des études de Tanny et al. (91) et Gloede et al. (92). Tous les coûts et résultats après la première année étaient actualisés à un taux annuel de 5%.

I. Pan et al.

L'étude de Pan et al. est une étude de coût-utilité publiée en 2018 utilisant un arbre de décision de 0 à 6 ans et un modèle de Markov après six ans suivant un horizon temporel dit de vie entière (30 ans).

Dans le modèle à long terme (après six ans), les patients pouvaient :

- Rester dans le même état de santé définit par leur score mRS à trois mois
- Effectuer une transition vers un état de santé absorbant (décès)
- Récidiver et ré rentrer dans le modèle

Les patients réentrants dans le modèle ne pouvaient être distribués que dans un état de santé pire ou égal à celui dans lequel ils étaient avant de récidiver. La perspective de cette étude était celle du système de santé chinois. Les données d'efficacité et de sécurité étaient extraites d'une méta-analyse portant sur les neuf études suivantes : MR-CLEAN, ESCAPE, EXTEND-IA, SWIFT PRIME, REVASCAT, THRACE, de Mocco et al. (93), de Muir et al. (94), et de Khouri et al. (95). Les données d'utilité provenaient des études de Ganesalingam et al. (63), Lee et al (96) et Wang et al. (97) . Le coût moyen d'une hospitalisation et les coûts annuels de post-hospitalisation (tels que les coûts de rééducation des patients hospitalisés et ambulatoires) après un AVCi ont été obtenus à partir de la base de données du *China National Stroke Registry* (CNSR) (98). Les coûts supplémentaires engendrés par la procédure de thrombectomie mécanique ont été estimés en utilisant les données des études :

- *Endovascular therapy for Acute ischemic Stroke Trial* (EAST) (99)
- *Thrombolysis Implementation and Monitor of acute ischaemic Stroke in China* (TIMS-CHINA) (100) (101)

Tous les coûts et résultats après la première année étaient actualisés à un taux annuel de 3%.

m. Ruggeri et al.

L'étude de Ruggeri et al. est une étude de coût-utilité publiée en 2018 utilisant un modèle de Markov à six états de santé transitoires (mRS 0 à 6) et un état absorbant (décès). Les patients entraient dans le modèle à la phase aiguë où la durée des cycles était de 90 jours. Dans la phase à long terme, suivant des cycles d'un an, les patients restaient dans le même état de santé jusqu'à ce qu'ils décèdent ou soient victimes d'un nouvel AVCi. Les patients qui récidivaient rentraient de nouveau dans le modèle et ne pouvaient être distribués que dans un état de santé pire ou égal à celui dans lequel ils étaient avant de récidiver. La perspective de cette étude était celle du système de santé italien et l'horizon temporel de cinq ans. Les données d'efficacité (mRS à 7 et 3 mois) étaient extraites de l'étude SWIFT PRIME. Les données d'utilité provenaient de l'étude de Rivero-Arias et al. (86). Le coût du stent retriever utilisé pour réaliser la thrombectomie mécanique a été fourni par Medtronic. Les coûts ont été identifiés grâce à un panel d'experts issus de trois hôpitaux italiens (S. Agostino-Estense de Modène, l'hôpital Niguarda Ca'Granda de Milan et l'hôpital Careggi de Florence). Tous les coûts et résultats après la première année étaient actualisés à un taux annuel de 3%.

n. Pizzo et al.

L'étude de Pizzo et al. est une étude de coût-utilité publiée en 2019 dont l'objectif consistait à mesurer l'efficacité de la thrombectomie mécanique versus la thrombolyse intraveineuse chez les patients présentant un AVCi avec apparition des symptômes entre 6 et 24 heures au Royaume-Unis. L'analyse a adopté la perspective du service national de santé (NHS) et des services sociaux personnels (PSS) du Royaume-Uni. Le modèle utilisé comprenait un arbre de décision à court terme (jusqu'à 90 jours) où les patients étaient répartis dans trois états de santé [indépendants (mRS 0-2), dépendants (mRS 3-5), décès (mRS 6)] et un modèle de Markov à long terme (à partir de 90 jours) sur un horizon temporel dit de vie entière (20 ans). Dans le modèle à long terme et suivant des cycles de trois mois, les patients pouvaient :

- La première année passer d'un état d'indépendance à un état de dépendance et vice et versa
- Après la première année rester dans le même état de santé défini par leur score mRS à trois mois, effectuer une transition vers un état de santé absorbant (décès) ou récidiver

Les patients ayant survécu à un autre AVC pouvaient soit mourir, soit passer dans un état de dépendance, soit rester indépendants. Les données d'efficacité (mRS à trois mois) étaient extraites de l'étude DAWN et DEFUSE-3. Les données d'utilités étaient extraites à la fois d'un rapport du SchARR (102), d'une revue systématique de Sandercock et al.(103) et une étude de Dorman et al.(81). Une étude de micro-costing a été réalisée pour déterminer les coûts associés aux différents traitements. Tous les coûts et résultats après la première année étaient actualisés à un taux annuel de 3%.

o. Heggie et al.

L'étude de Heggie et al. est une étude de coût-utilité publiée en 2019 utilisant un arbre de décision jusqu'à trois mois et un modèle de Markov (à long terme) sur un horizon temporel dit de vie entière (20 ans). La durée des cycles était de trois mois. La perspective de cette étude

était celle du *UK National Health Service and Personal Social Services*. Dans le modèle à court terme, les patients étaient répartis dans trois états de santé [indépendants (mRS 0-2), dépendants (mRS 3-5), décès (mRS 6)]. Dans le modèle à long terme, les patients pouvaient :

- Rester dans le même état de santé défini par leur score mRS à trois mois
- Effectuer une transition vers un état de santé absorbant (décès)
- Récidiver

Les données de coût provenaient des études de Dorman et al. (81), du British National Formulary et de l'étude de Ganesalingam et al.(63). Les données d'efficacité (mRS à trois mois) étaient extraites d'une méta-analyse incluant les études MR-CLEAN, ESCAPE, EXTEND-IA, SWIFT PRIME, REVASCAT, THRACE et PISTE (94). L'utilité associée à chaque état de santé était basée sur les résultats de l'étude de Dorman et al (81). Dans le modèle à long terme, tous les coûts et résultats après la première année étaient actualisés à un taux annuel de 3,5%.

p. Barral et al.

L'étude de Barral et al est une étude de coût-utilité publiée en 2019 utilisant un modèle dont la structure est la suivante :

- Arbre de décision (depuis la prise en charge de l'AVCi jusqu'à 90 jours)
- Arbre de décision (de 90 jours à un an après l'AVCi)
- Modèle de Markov après un an

L'objectif de l'étude était de mesurer l'efficacité de l'usage de la thrombectomie mécanique avec stent retriever versus le traitement médical de référence (thrombolyse intraveineuse). L'étude était réalisée sur un horizon temporel de 20 ans. Dans le modèle à court terme (<1 an) les patients étaient répartis dans trois états de santé [indépendants (mRS 0-2), dépendants (mRS 3-5), décès (mRS 6)]. Dans le modèle à long terme et suivant des cycles d'un an, les patients pouvaient :

- La première année passer d'un état d'indépendance à un état de dépendance et vice versa
- Après la première année rester dans le même état de santé défini par leur score mRS à un an ou effectuer une transition vers un état de santé absorbant (décès)

La récurrence était directement considérée dans les probabilités de transition. Dans cette étude, plusieurs perspectives étaient adoptées (perspective sociétale française, perspective du système de santé français). Les données d'efficacité (mRS à trois mois) provenaient d'une méta-analyse réalisée sur les cinq essais contrôlés randomisés publiés en 2015 (MR-CLEAN, ESCAPE, EXTEND-IA, SWIFT PRIME et REVASCAT) et THRACE. Les données d'utilité provenaient de l'étude de Rivero-Arias et al. (86) (81). Les coûts considérés étaient :

- Coûts directs médicaux (séjour initial hospitalier, coûts des dispositifs médicaux, séjour récurrent à l'hôpital, rééducation, visites médicales et paramédicales, médicaments, tests)
- Coûts directs non médicaux (professionnels et temps passé par les aidants non professionnels de santé auprès du patient)
- Coûts indirects (perte de productivité des patients ayant une activité professionnelle)

Dans le modèle à long terme, tous les coûts et résultats après la première année étaient actualisés à un taux annuel de 4%.

q. Khunte et al.

L'étude de Khunte et al est une étude de coût-utilité publiée en 2020 dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de la prise en charge des patients victimes d'un AVCi (occlusion M2) en utilisant la thrombectomie mécanique avec stent retriever versus la prise en charge de référence (thrombolyse intraveineuse). Le modèle comprenait :

- Un arbre de décision à court terme (jusqu'à trois mois) où les patients étaient répartis dans sept états de santé (mRS 0 à mRS6).
- Un modèle de Markov à long terme (à partir de trois mois) où les patients pouvaient soit mourir soit récidiver.

L'étude était réalisée sur un horizon temporel de vie entière et suivant une perspective sociétale étasunienne. Les données d'efficacité (mRS à trois mois) étaient extraites de la méta-analyse HERMES (83). Les données d'utilité provenaient de l'étude de Chaisinanunkul et al. (104). Le coût associé à la procédure de thrombectomie mécanique était extrait de l'étude de Kunz et al. (66) et les coûts à court et long terme étaient extraits de l'étude de Simpson et al. (105). La perte de revenu annuelle a été estimée par le revenu médian aux États-Unis en 2018. Dans le modèle à long terme, tous les coûts et résultats après la première année étaient actualisés à un taux annuel de 3%.

r. Peultier et al.

L'étude de Peultier et al est une étude de coût-utilité publiée en 2020 dont l'objectif était de comparer l'efficacité de la thrombectomie mécanique versus la prise en charge de référence (thrombolyse intraveineuse) chez des sous-groupes de patients pris en charge au-delà de six heures après l'apparition des premiers symptômes. Le modèle utilisé comprenait :

- Un arbre de décision à court terme (jusqu'à trois mois) où les patients étaient répartis dans sept états de santé (mRS 0 à mRS6)
- Un modèle de Markov à long terme (à partir de 3 mois) où les patients pouvaient soit mourir soit récidiver

Les patients ne pouvaient récidiver qu'une seule fois par cycle de trois mois. Lorsqu'ils récidivaient, ils ne pouvaient être distribués que dans un état de santé pire ou égal à celui dans lequel ils étaient avant de récidiver. L'étude était réalisée sur un horizon temporel de vie entière et suivant la perspective du système de santé étasunien. Les données d'efficacité (mRS à trois mois) étaient extraites des études DAWN et DEFUSE-3. Les données d'utilité provenaient des études de Gage et al. (106), Nelson et al. (107) et Jackson et al. (108). Les probabilités de transitions provenaient de l'étude de Fagan et al.(109). Le coût associé à l'administration du traitement thrombolytique était extrait de l'étude de Kunz (66) et al. et ceux de la thrombectomie mécanique de l'étude de Shireman et al (69). Les coûts de diagnostic étaient extraits du CMS (110), les coûts à court terme de l'étude de Joo et al. (111), les coûts à

long de l'études de Shireman et al (69). Dans le modèle à long terme, tous les coûts et résultats après la première année étaient actualisés à un taux annuel de 3%.

s. **Kunz et al.**

L'étude Kunz et al. est une étude de coût-utilité publiée en 2018 dont l'objectif était de comparer l'efficacité de la thrombectomie mécanique versus la prise en charge de référence (thrombolyse intraveineuse) chez des sous-groupes de patients en fonction de leurs âges (de 50 à 100 ans). L'étude était réalisée sur un horizon temporel de vie entière et suivant les perspectives sociétales et du système de santé étasunien. Le modèle utilisé comprenait :

- Un arbre de décision à court terme (jusqu'à trois mois) où les patients étaient répartis dans 7 états de santé (mRS 0 à mRS6)
- Un modèle de Markov à long terme (à partir de trois mois) où les patients pouvaient soit mourir (de leur AVC ou d'une autre pathologie) soit récidiver

Dans le modèle à long terme la durée des cycles était d'un an. Les données d'efficacité (mRS à trois mois) étaient extraites de la méta-analyse HERMES (83). Les données d'utilité provenaient de l'étude de Chaisinanunkul et al. (104). Les probabilités de transitions provenaient des études de Pennlert et al. (112), Arias et al. (113), Slot et al. (114) et HERMES. Les coûts provenaient à court terme de l'étude de Dawson et al. (115) et à long terme de l'étude de Shireman et al.(69). Les coûts associés à la récurrence provenaient de l'étude de Chambers et al.(116). Dans la perspective sociétale, les coûts indirects prenaient en considération, la réduction et la perte de productivité des travailleurs ainsi que le coût des aidants proches. Dans le modèle à long terme, tous les coûts et résultats après la première année étaient actualisés à un taux annuel de 3%.

7. Résultats des études de cout-utilité

Les résultats des différentes études de coût-utilité sont présentées dans les **Tableau 21**, **Tableau 22**, **Tableau 23**, **Tableau 24**, **Tableau 25**.

Parmi les études de coût-utilité retenues :

- **12 études** ont montré que la thrombectomie mécanique avec stent retriever en association ou non avec une thrombolyse intra veineuse était une stratégie efficace par rapport à la thrombolyse seule. Ces résultats nous amènent à dire que la thrombectomie mécanique est un peu plus coûteuse que la thrombolyse seule mais plus efficace pour les patients.
- **9 études** ont montré que la thrombectomie mécanique avec stent retriever en association ou non avec une thrombolyse intra veineuse était une stratégie dominante par rapport à la thrombolyse seule car leur RDCR était négatif. Il s'agit du cas de figure le plus idéal à la fois pour les patients puisque le traitement est plus efficace mais aussi pour le payeur puisque le traitement s'avère être moins couteux.

Les résultats des études de coût-utilité nous permettent de conclure que la thrombectomie mécanique avec stent retriever versus la thrombolyse est une stratégie efficiente.

Tableau 21 : Résultats des études de coût-efficacité sélectionnées dans la revue de la littérature

Référence	Perspective	RDCR	PSA	Interprétation
Ganesalingam et al.	NHS et PSS	11 651 \$/QALY	100% de probabilité d'être coût-efficace aux valeurs inférieure et supérieure de la disposition maximale à payer par QALY couramment utilisée au Royaume-Uni	Coût-efficace
Leppert et al.	Système de santé étasunien	14 137 \$/QALY	97,5 % (disposition à payer 50 000 \$/QALY)	Coût-efficace
Xie et al.	Payeur public canadien	11 990 \$/QALY	57,5% (WTP 20 000\$/QALY) / 89,7% (WTP 50 000\$/QALY) / 99,6% (WTP 100 000\$/QALY)	Coût-efficace
Kunz et al.	Système de santé étasunien	3 096 \$/QALY	100% (WTP 50 000\$/QALY)	Coût-efficace
Aronsson et al.	Système de santé suédois	Dominant	100% (WTP 10 000\$/QALY)	Dominant
Lobotesis et al.	NHS et PSS	Dominant	98,5 % (WTP 20 000 £/QALY) / 99,0% (WTP 30 000 £/QALY)	Dominant
Shireman et al.	Système de santé étasunien	Dominant	90% dominant (Bootstrap) / 100% (WTP 50 000\$/QALY)	Dominant
Nogales et al.	Système de santé espagnol	Dominant	100% des simulations réalisées	Dominant

Carlsson et al.	Sociétale suédoise	Dominant	100% des simulations réalisées	Dominant
Achit et al.	Assurance maladie française	13 423 €/QALY	92,2 % (WTP PIB/habitant)	Coût-efficace
Arora et al.	Système de santé Australien	12 880 AU \$/QALY	NA	Coût-efficace
Pan et al.	Système de santé chinois	63 010 CNY/QALY	99,9% (WTP 125 700 CNY ou 19 300\$)	Coût-efficace
Ruggeri et al.	Système de santé italien	Dominant	90 % dominant / 10% coût-efficace (WTP 30 000 €/QALY)	Dominant
Heggie et al.	NHS et PSS	3 466 £/QALY	76 % (WTP 20 000 £/QALY)	Coût-efficace
Barral et al.	Sociétale française	Dominant	85,5% dominant	Dominant
Barral et al.	Système de santé français	4 901 €/QALY	100% coût-efficace (WTP 50 000€/QALY)	Coût-efficace

a. Sous-groupe : patients pris en charge tardivement

L'étude de Pizzo et al. a permis de montrer que la prise en charge des patients victimes d'un AVCi jusqu'à 12 et 24 heures après l'apparition des premiers symptômes était coût-efficace dans 99,9 % pour une volonté à payer de 30 000 livres par QALY. Les résultats de cette étude sont présentés dans le **Tableau 22**.

L'étude de Peultier et al. a permis de montrer que la prise en charge des patients victimes d'un AVCi de 6 à 24 heures et de 6 à 12 heures après l'apparition des premiers symptômes était coût-efficace respectivement dans 100 % et 97,5% des cas pour une volonté à payer de 50 000 dollars par QALY. Les résultats de cette étude sont présentés dans le **Tableau 23**.

Tableau 22 : Résultats de l'étude de Pizzo et al.

	Perspective	RDCR	PSA	Interprétation
0-12 heures		1 219 £/QALY	99,9% (WTP 30 000 £/QALY)	Coût-efficace
0-24 heures		2 894 £/QALY	99,9 % (WTP 30 000£/QALY)	Coût-efficace

Tableau 23 : Résultats de l'étude de Peultier et al.

	Perspective	RDCR	PSA	Interprétation
6 à 24 heures (DAWN)	Système de santé	662 \$/QALY	100% (WTP 50 000 \$/QALY)	Coût-efficace
6 à 12 heures (DEFUSE-3)	Système de santé	13 877 \$/QALY	99,9% (WTP 100 000 \$/QALY) et 97,5% (WTP 50 000 \$/QALY)	Coût-efficace

b. Sous-groupe : patients présentant une occlusion M2

L'étude de Khunte et al. a permis de montrer que la prise en charge des patients victimes d'un AVCi avec une occlusion M2 avec usage de la thrombectomie mécanique versus la thrombolyse intraveineuse était dominante. Les résultats de cette étude sont présentés dans le **Tableau 24**.

Tableau 24 : Résultats de l'étude de Khunte et al.

	Perspective	RDCR	PSA	Interprétation
M2 occlusion		Dominant	NA	Dominant

c. Sous-groupe : patients âgés

L'étude de Kunz et al. a permis de montrer que traiter les patients de plus de 80 ans victimes d'un AVCi avec usage de la thrombectomie mécanique versus la thrombolyse était coût-efficace. D'autre part, cette même étude a montré que cette même technique pouvait être dominante versus la thrombolyse intraveineuse chez les patients âgés de 50 à 75 ans. Les résultats de cette étude sont présentés dans le **Tableau 25**.

Tableau 25 : Résultats de l'étude de Kunz et al.

	Perspective	RDCR	PSA	Interprétation
50 – 75 ans	Système de santé	Dominant	100% (WTP 50 000 \$/QALY)	Dominant
80 ans	Système de santé	16 870 \$/QALY	97,8% (WTP 50 000 \$/QALY)	Coût-efficace
90 ans	Système de santé	35 802 \$/QALY	81,4% (WTP 50 000 \$/QALY)	Coût-efficace

**Partie IV : Développement d'un
modèle médico-économique dans
un contexte australien particulier**

I- Résumé

Les accidents vasculaires cérébraux aigus sont l'une des principales causes de décès et d'invalidité en Australie. Les conséquences des accidents vasculaires cérébraux représentent un lourd fardeau pour les individus, leurs familles et les systèmes fournissant un soutien sanitaire et social continu.

Jusqu'à ce qu'on prouve l'efficacité de la thrombectomie mécanique par usage de stent retriever, le meilleur traitement pour la plupart des accidents ischémiques cérébraux était la thrombolyse. Il est alarmant de constater que ce traitement n'est administré que dans 10 % des patients victimes d'AVC admissibles en Australie, en grande partie à cause du délai restrictif et du risque de complication perçu (117). Lorsque la thrombolyse est disponible, le traitement a une efficacité limitée, en particulier pour les gros caillots.

La publication de l'étude Dawn en 2018 ayant permis d'augmenter la fenêtre de prise en charge avec la thrombectomie mécanique de 6 à 24 heures aura été un événement marquant notamment dans un pays où les distances jusqu'à une unité neurovasculaire sont parfois très importantes. Dans cette partie nous nous intéresserons à l'élaboration d'un modèle médico-économique dans un contexte australien particulier et son potentiel impact sur les politiques publiques. L'objectif de l'analyse est d'évaluer l'impact budgétaire pour le système de santé de traiter les patients éligibles avec un dispositif de thrombectomie mécanique de type SR en combinaison avec IVT versus IVT seule en Australie.

II- Contexte de l'analyse

1. Données épidémiologiques australiennes relatives à l'AVCi

L'AVC est la troisième cause de mortalité en Australie et l'une des principales causes d'invalidité. Chaque jour, 103 Australiens sont victimes d'un AVC, 22 en meurent et 41 vivent avec un handicap (118).

Le AIHW (Australian Institute of Health and Welfare) a rapporté que:

- En 2017, les AVC avaient causé 8 100 morts, soit 5% de toutes les causes de mortalité en Australie
- Entre 2016 et 2017, 80 200 hospitalisations liées à des AVC ont été observées
- En 2016, on recense 37 800 AVC
- 20% des AVC surviennent chez des patients âgés de moins de 60 ans

Le pronostic des patients victimes d'un AVC ischémique dû à l'occlusion d'une artère de gros calibre est mauvais. En effet, environ 80% des patients non traités décéderont dans les 90 jours ou deviendront handicapés avec des déficits fonctionnels chroniques (119). Il apparaît donc primordial de prendre en charge ces patients le plus vite possible et avec une stratégie cliniquement probante.

2. Sous-utilisation de la thrombectomie mécanique

Malgré des avantages cliniques et économiques significatifs, la thrombectomie mécanique reste largement sous-utilisée en Australie. Selon les données de l'AIHW publiées en 2019 (118), jusqu'à 14 897 personnes subissent chaque année un AVCi dû à une occlusion d'une artère intracrânienne de gros calibre. D'autre part, selon la Fondation Australienne de l'AVC, seulement 1907 patients ont été traités par thrombectomie mécanique en 2019 (120). Cela signifie qu'un peu moins de 13% des victimes d'AVCi dû à une occlusion d'artère de gros calibre ont effectivement reçu une prise en charge par thrombectomie mécanique.

Historiquement, l'indication de la thrombectomie mécanique limitait la prise en charge des patients dans un délai de six heures. Sur la base des résultats de la publication de l'étude DAWN en 2018, la fenêtre de traitement s'est étendue à 24 heures après le début de l'apparition des premiers symptômes pour les patients répondants aux critères d'inclusion de cette étude. En théorie, cela aurait dû permettre de traiter plus de patients par thrombectomie mécanique dans le pays, mais seule une très légère augmentation a été constatée. Ce qui signifie que la grande majorité des patients souffrant d'un AVCi ne reçoit toujours pas le traitement approprié.

3. Barrières et inégalités d'accès au traitement

a. Accès géographique aux unités de traitement

La prise en charge des patients éligibles à la thrombectomie mécanique sept jours sur sept et 24 heures sur 24 nécessite la centralisation d'équipements de pointe et de personnel hautement qualifié. Pour maintenir l'expertise, une activité minimale est requise. Ainsi il apparaît impensable de multiplier les centres sans une augmentation de volume et il est généralement admis que les services de thrombectomie mécanique à faible volume dans les zones à faible densité de population ne sont pas réalisables.

À l'heure actuelle, l'Australie compte 18 centres pratiquant la thrombectomie mécanique pour le traitement des AVC (121). Ils sont tous situés dans les hôpitaux des grandes zones urbaines. La liste des centres pratiquant la thrombectomie mécanique est présentée dans le **Tableau 26**.

Tableau 26 : Liste des centres pratiquant la thrombectomie mécanique

Centres pratiquant la TM	Centres ouverts 24/7
The Canberra Hospital	
John Hunter Hospital#	X
Liverpool hospital#	
Prince of Wales Hospital#	X
Royal Prince Alfred Hospital#	X
Westmead Hospital	

Gold Coast Hospital#	X
Princess Alexandra Hospital#	X
Royal Brisbane and Women's Hospital#	X
Royal Adelaide Hospital#	X
The Alfred Hospital#	X
The Austin Hospital#	X
Monash Medical Centre (Clayton)#	X
Royal Melbourne Hospital#	X
St Vincent's Hospital	
Fiona Stanley Hospital	
Royal Perth Hospital	
Sir Charles Gairdner Hospital#	X

Seulement 12 des 18 centres de thrombectomie proposent un service 24 heures sur 24 et sept jours sur sept. Il en résulte des lacunes dans la couverture géographique du pays empêchant certaines populations d'avoir accès à cette prise en charge en continu. Cela se traduit par des voies de traitement parfois incohérentes liées au transfert des patients d'un centre à l'autre selon l'heure de la journée ou de la nuit.

En raison de leur faible population, de nombreuses communautés rurales ne disposent pas toujours des infrastructures et ressources nécessaires pour prendre en charge les AVC au niveau local. Ces communautés s'appuient sur l'expertise sanitaire disponible localement (comme les médecins généralistes, les médecins urgentistes et les infirmières praticiennes) pour reconnaître les signes d'une attaque cérébrale et initier les soins. Il est essentiel que les prestataires de soins de santé dans les zones rurales et régionales aient connaissance des recherches récentes qui prolongent la "fenêtre de traitement" de la thrombectomie mécanique à 24 heures et qu'ils sélectionnent les patients à transférer sur la base de ces preuves.

Dans les zones rurales, le diagnostic n'est pas le seul facteur limitant. Certains patients correctement diagnostiqués et jugés aptes à être traités par thrombectomie mécanique peuvent ne pas y avoir accès. En effet, les patients arrivent souvent trop tard et le temps de transfert dépasse alors la fenêtre thérapeutique pour laquelle la thrombectomie mécanique a prouvé son efficacité. L'accès à ces services est donc crucial pour améliorer la prise en charge des AVC dans les zones rurales d'Australie.

Le Royal Flying Doctor Service (RFDS) d'Australie réalise la grande majorité des rapatriements aéromédicaux pour les communautés rurales australiennes. Sur une période de quatre ans - de juillet 2014 à juin 2018 - le RFDS a récupéré 1 773 patients suspectés d'avoir subi un AVC, avec une distance moyenne de récupération de 291 km (allant de 211 km à 500 km) et un temps de transfert de quatre heures (122).

Depuis l'extension de la fenêtre de traitement à 24 heures en 2018, certains transferts longue distance ont été entrepris pour permettre de traiter les patients par thrombectomie mécanique, par exemple de Darwin à Adélaïde (3 000 km), et de Townsville à la Gold Coast (1 500 km). Le fardeau des accidents vasculaires cérébraux s'avère souvent plus lourd pour les habitants des zones rurales d'Australie. En effet, la perte de chance des patients est d'autant plus importante que l'accès géographique est limité. Même si des transferts aériens sont possibles, l'éloignement géographique des patients se traduit souvent par une prise en charge retardée (123).

b. Circuit patient et coordination

La réussite de la prise en charge nécessite un parcours de soins bien défini. Ce dernier fait intervenir plusieurs fonctions et services du système de santé depuis la reconnaissance des symptômes jusqu'à la réalisation de la procédure de thrombectomie mécanique. Pour chaque patient, l'objectif principal consiste à diminuer la fenêtre de temps entre la détection des premiers symptômes et la réalisation de la procédure. L'optimisation de ce système souvent désigné en anglais par l'abréviation 3T « *Triage, Transport and Treatment* » est un moyen d'atteindre des meilleurs résultats cliniques.

La sélection des patients pouvant bénéficier du traitement débute avec la reconnaissance des symptômes par l'entourage et par le personnel médical. De nombreux patients victimes d'un AVC se présentent d'abord chez leur médecin généraliste ou sont pris en charge par des ambulanciers. Il apparaît donc essentiel que les familles et les professionnels en première ligne soient respectivement capables d'identifier et d'évaluer rapidement l'AVC afin de déterminer la ligne de conduite la plus appropriée.

Même si les états de Victoria et d'Australie occidentale ont des stratégies de prise en charge bien établies en matière d'AVC, il n'existe pas encore de plan au niveau national. Une telle coordination permettrait de mieux appréhender l'augmentation de la demande de prise en charge tant dans la gestion des ressources (humaines et structurale) que dans l'optimisation du parcours patient.

4. Fardeau économique de l'AVCi

Les accidents vasculaires cérébraux dont le dénouement, s'ils ne sont pas traités, correspond à un décès prématuré ou une invalidité à vie représentent un coût élevé pour les sociétés. Par exemple, les patients victimes d'AVC dont les séquelles ont pu altérer leurs capacités psychiques ou motrices voient leurs perspectives d'embauche cruellement diminuer.

La perte de productivité en santé se matérialise par une diminution de la capacité d'un employé à produire, donc très concrètement à générer des revenus. Ce qui engendre une perte des taxes perçues par le gouvernement pouvant s'expliquer par :

- une diminution de l'emploi avec des départs en retraite anticipés
- une augmentation de l'absentéisme
- du présentéisme (diminution de la capacité à produire de l'employé)
- mortalité prématurée
- continuité des soins assurée par un proche ou un membre de la famille qui devient souvent moins productif et doit parfois quitter son emploi. D'après Sennfalt et al (124) environ 10 % des patients qui survivent à un AVC sont dépendants d'un aidant à plein temps et 33% sont partiellement dépendants. Dewey et al (125) estiment quant à eux que la première année après un AVC représente entre 9 et 17 h d'aide par semaine

En 2020, les accidents vasculaires cérébraux ont coûtés à l'économie australienne environ 3,6 milliards de dollars australiens en lien direct avec une perte de la productivité. La perte de productivité liée à l'AVC en Australie est présentée dans le **Tableau 27**. Le détail des coûts par âge liés à la perte de productivité est disponible en Annexe 4.

Tableau 27 : Perte de productivité liée à l'AVC en Australie (2020)

Perte de productivité	Coût (millions de dollars australiens)
Diminution de l'emploi	1 769
Décès prématurés	465
Absentéisme	486
Présentéisme	169
Continuité des soins assuré par les proches	731
TOTAL	3 600

Source: Deloitte Access Economics 2020 (69)

5. Efficience versus impact financier

L'usage de la thrombectomie mécanique avec SR ± IVT versus IVT seule s'est avérée être efficiente en Australie (126) et dans le monde comme détaillé dans la revue de littérature de la présente thèse. Cela signifie, qu'elle constitue une option de prise en charge thérapeutique efficace par rapport à la thrombolyse seule. L'efficience permet de guider le décideur dans le choix d'une stratégie pour un bénéfice collectif maximal en prenant en considération les données d'efficacité et de coût. Comme l'efficience ne garantit pas la viabilité économique ou non (surcoûts ou économies générées) de l'investissement, il nous a semblé nécessaire de modéliser l'impact budgétaire de la prise en charge des AVCi dans ce contexte australien.

La partie III- détaille les caractéristiques méthodologiques d'une analyse d'impact budgétaire et la structure d'un modèle médico-économique. La partie IV- quant à elle présente les différents calculs et résultats de cette modélisation propre au contexte australien.

III- Caractéristiques de l'analyse d'impact budgétaire

1. Définition

« L'analyse d'impact budgétaire est une approche destinée à estimer, sur un horizon temporel à court ou moyen terme, les conséquences financières annuelles de l'adoption d'une intervention de santé. Cette estimation résulte du calcul de la différence entre les prévisions de dépenses des scénarios intégrant ou non l'intervention de santé étudiée. L'AIB permet ainsi d'estimer combien coûterait l'adoption de l'intervention étudiée. Elle ne renseigne ni sur l'efficacité de cette intervention, ni sur l'équité de son adoption, qui sont par ailleurs deux approches complémentaires fondant l'évaluation économique au sens large. » (127)

2. Choix structurant de l'analyse

a. Type d'analyse

L'analyse medico-économique réalisée est de type impact budgétaire dont le critère de résultat est exprimé en dollars australiens.

b. Perspective

Définition : «la perspective est le point de vue à partir duquel l'AIB est menée » (134)

Dans la construction d'un modèle médico-économique, cette notion est primordiale et doit être très clairement définie. En effet, en fonction du choix de la perspective, les dépenses des uns peuvent être les recettes des autres.

La perspective d'analyse retenue est celle dite du système de santé Australien dans laquelle l'évaluation s'attache ici à collecter les coûts directs médicaux associés à la pathologie.

c. Horizon temporel

Définition : « Il est défini à court et moyen terme, de 3 à 5 ans, voire plus afin d'être compatible avec le rythme de stabilisation de la diffusion de l'intervention sur le marché et avec les prévisions annuelles du décideur budgétaire » (70)

Dans la conduite d'une analyse d'impact budgétaire, le choix de l'horizon temporel est aussi dépendant du type de pathologie et du traitement d'intérêt. En effet, la durée d'analyse doit être suffisamment longue pour refléter l'ensemble des dépenses futures du payeur associées à la chronicité d'une pathologie et les conséquences sur la vie future des patients.

Dans ce contexte d'analyse, l'horizon temporel retenu est de 5 ans.

d. Scénarios de traitements à comparer

L'analyse d'impact budgétaire compare deux cohortes de patients respectivement traités par MT+IVT avec stent retriever et IVT seule. Chaque cohorte correspond à cent pour cent de la

population rejointe annuelle présentée dans la partie 3 et la répartition des parts de marché des différents acteurs commerciaux n'est pas considérée.

e. Choix du taux d'actualisation

Définition : « L'actualisation et la prise en compte de l'inflation dans le calcul de l'impact budgétaire (IB). L'impact budgétaire s'exprime en prix courants. Il représente des flux financiers annuels et, à ce titre, contrairement aux modèles de décision économiques, il n'est pas nécessaire de les actualiser. » (70)

Dans ce contexte d'analyse, aucune actualisation n'a été appliquée.

f. Correction de demi-cycle

Dans les modèles économiques qui utilisent des processus de type Markov, il est généralement recommandé d'intégrer une "correction de demi-cycle" dans l'analyse. En effet, le moment de la survenue d'une transition dans un cycle a des conséquences sur les différentiels de résultat. La correction permet de tenir compte du fait que les événements et les transitions peuvent se produire à n'importe quel moment du cycle, et pas nécessairement au début ou à la fin de chaque cycle.

Une correction de demi-cycle a été introduite dans les traces de Markov présentées dans la partie modélisation. Ainsi, dans ce modèle chaque transition s'observe à la moitié de chaque cycle.

3. Population d'intérêt

Définition : « il s'agit de l'ensemble des patients éligibles à l'intervention étudiée et susceptibles d'en bénéficier sur l'horizon temporel considéré. » (127)

En 2019, 1907 patients australiens ont été traités par thrombectomie mécanique (120). Dans ce contexte de modélisation, l'impact budgétaire a été calculé sur les 1907 patients de chaque cohorte entrant dans le modèle la première année (2021) avec un suivi à cinq ans. L'estimation de la population d'intérêt et les sources de données utilisées sont présentées dans **Tableau 28** et **Tableau 29**. Dans cette analyse, on considère que 1907 patients présentent les mêmes caractéristiques que ceux inclus dans l'étude EXTEND IA (**Figure 28 – Annexe 5**).

Tableau 28 : Population cible de l'analyse d'impact budgétaire Australienne

Population	Données 2019	Rationnel
Population générale annuelle (2019)	25,522,169	https://www.abs.gov.au/statistics/people/population/national-state-and-territory-population/dec-2019

Population malade (AVC)	39 049	Incidence moyenne = 153 cas pour 100 000 personnes Une analyse de l'Institut australien de la santé et du bien-être (AIHW) estime le taux d'incidence des AVC compris entre 176 et 130 pour 100 000 personnes (128)
Population malade (AVCi)	34 363	88% des accidents vasculaires cérébraux seraient des accidents ischémiques d'après la publication de D'Anna Lucio et al. (129)
Parts des patients entrant dans l'indication	14 463	On estime que les occlusions des artères intracrâniennes de gros calibre (LVO) sont responsables de 46% des accidents vasculaires cérébraux ischémiques chaque année (129)

Tableau 29 : Population rejointe de l'analyse d'impact budgétaire Australienne

Population cible annuelle	14 463	Tableau 28
Population rejointe annuelle	1907	D'après l'audit national de l'AVC réalisé par la fondation AVC australienne, en 2019, près de 1907 procédures de thrombectomie mécaniques qui ont été réalisées (120)

4. Structure du modèle

Le modèle a été créé à l'aide de Microsoft Excel version 2102 (build 13801.20864). Il s'agit d'un modèle statique (cohorte fermée), en deux parties, fondé à la fois sur un arbre de décision et un modèle de Markov multi-états (**Figure 22**).

L'arbre de décision à court terme comprend sept états de santé définis par les scores mRS et décrits dans l'étude EXTEND IA (130). Cet arbre retranscrit sur un horizon temporel de 90 jours les coûts et les résultats cliniques des patients traités soit par thrombolyse intraveineuse seule soit par combinaison de thrombolyse intraveineuse et thrombectomie mécanique avec stent retriever.

Dans le modèle de Markov, des états tunnels ont été utilisés pour tenir compte des probabilités de récurrence qui dépendent du temps passé dans un état. Tous les trois mois, un patient pouvait soit commencer sa transition :

- à travers les états tunnels (mRS entre trois et six mois après l'AVC ; mRS entre six et neuf mois après l'AVC ; mRS entre neuf et douze mois après l'AVC et mRS après un an suivant l'AVC)
- rester dans le même état de santé après un an suivant l'AVC

- être victime d'un nouvel AVC (transition vers état mRS dégradé uniquement)
- décéder

Dans ce modèle, nous avons supposé que les patients ne pouvaient subir qu'un seul AVC récurrent par cycle de trois mois.

Figure 21 : Structure du modèle à court et long terme

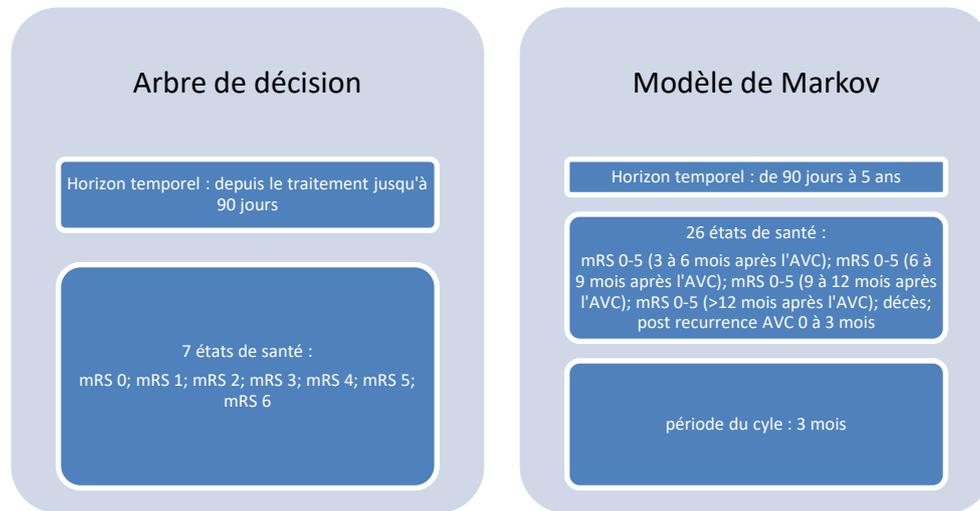
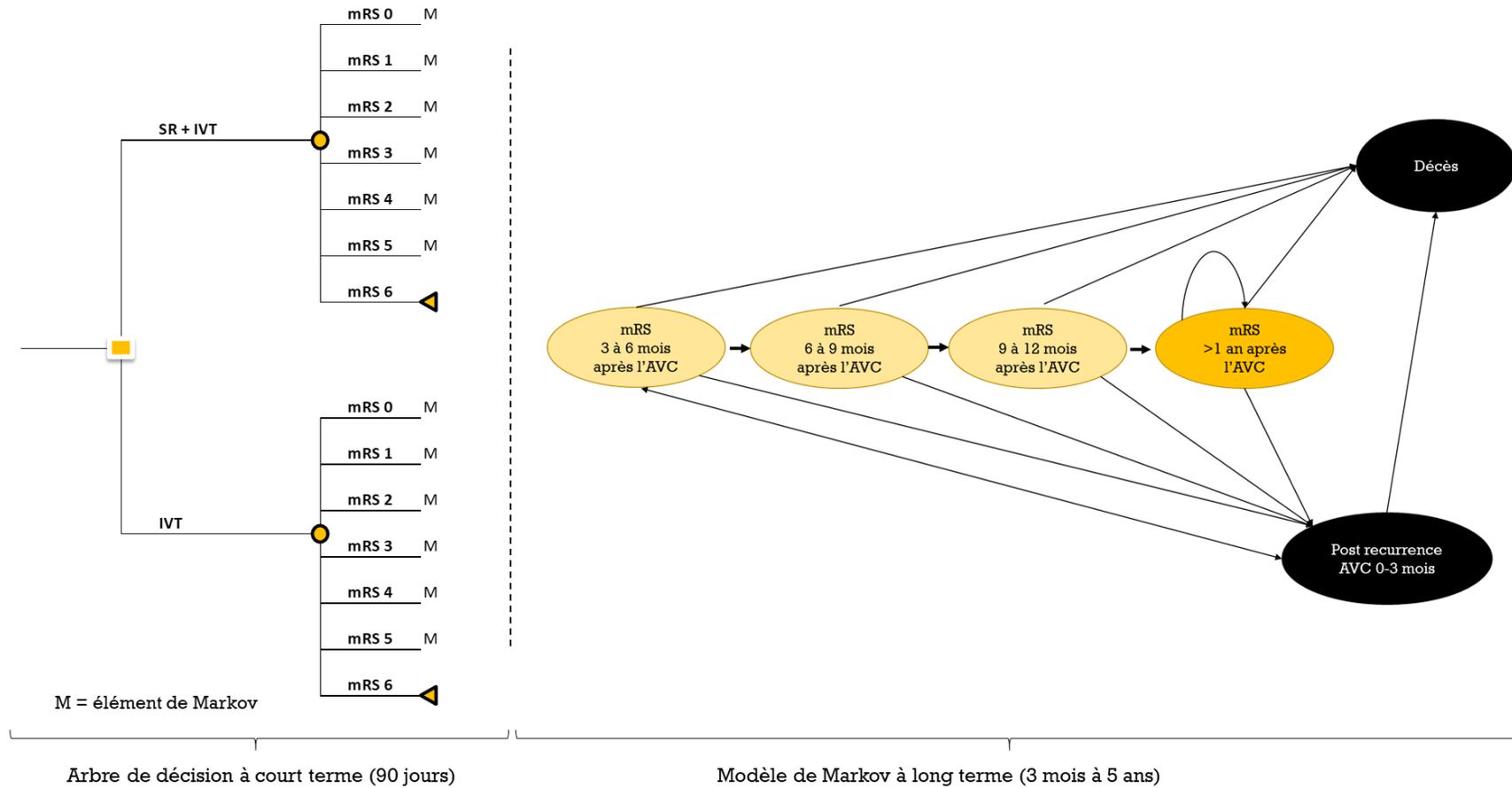


Figure 22 : Arbre de décision à court terme et modèle de Markov à long terme



5. Types de coûts à considérer

Notre modèle a été créé sur la base des coûts des soins de santé australiens publiés dans la littérature. Les coûts des procédures et des soins de courte durée sont une moyenne de coûts en fonction des traitements. Les coûts associés aux soins de moyenne et longue durée ont été projetés sur la base des scores mRS (échelle de Rankin modifiée) tels que rapportés dans l'étude randomisée contrôlée EXTEND-IA (130).

Dans ce contexte d'analyse, seuls les coûts directs médicaux et non médicaux tels que les transport inter-hospitaliers ont été considérés. Les coûts directs non médicaux relatifs aux ressources non sanitaires utilisés (aménagement du logement, aide à domicile, etc...), les coûts indirects non médicaux relatifs à la perte de productivité et les coûts indirects médicaux non liés au traitement ne sont pas pris en compte.

Dans le calcul de l'impact budgétaire, l'inflation sur les données passées a été appliquée afin de refléter l'évolution des prix entre la période de mesure de la donnée et aujourd'hui. Ainsi, tous les coûts utilisés dans le calcul de l'analyse d'impact ont été convertis en dollars australien 2021.

a. Coûts à court terme

Les coûts à court terme (depuis l'initiation du traitement jusqu'au 90^{ième} jour) publiés dans l'étude de Campbell et al. (90) sont une moyenne des coûts calculés sur les patients inclus dans l'étude randomisée EXTEND-IA. Ils prennent en compte différents types de coûts dont ceux liés à l'administration du traitement thrombolytique et le transfert inter-hospitalier pour 75% des patients traités par voie endovasculaire.

D'autre part, les coûts de la procédure endovasculaire ont été calculés sur la base :

- des consommables (1 introducteur long, 1 microcathéter, 1 cathéter guide, 1 catheter guide à ballonnet et 1,1 stent retriever, 1 dispositif de fermeture vasculaire et des consommables divers)
- du personnel (un neuroradiologue interventionnel, un neuroradiologue interventionnel en formation, un manipulateur en radiologie et trois infirmières) pendant deux heures avec une heure supplémentaire pour couvrir le temps de déplacement pour les cas survenant en dehors des heures de travail. Quant aux cas se produisant après minuit, deux infirmières sont mobilisées pendant quatre heures le jour suivant. Dans cette analyse les auteurs prévoient que 50% des cas aient lieu pendant les heures de travail et 50% des cas en dehors de ces heures dont 10% après minuit.

Tableau 30 : Coûts d'admission par jour dans les structures de soin (AUS\$)

Coûts par jour	
Unité de prise en charge des AVC dans la phase aiguë	\$ 1 558,68
Unité de soins intensifs <i>par heure</i>	\$ 196,87
Rééducation (courte durée)	\$ 788,96
Rééducation gériatrique (longue durée)	\$ 642,42
Soins infirmiers à domicile / établissement prodiguant des soins infirmiers	\$ 259,04

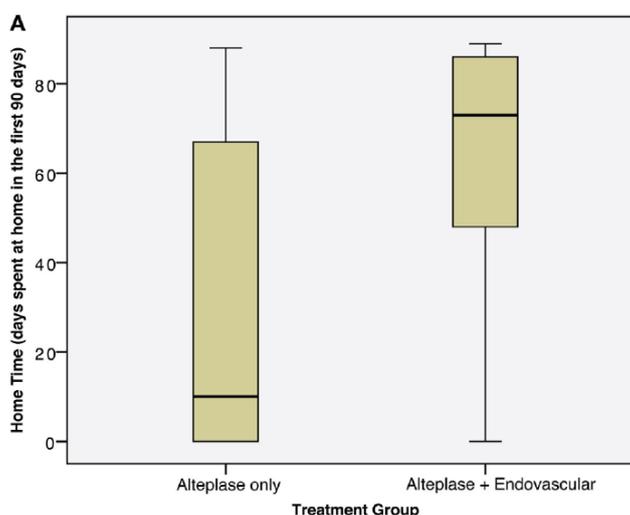
Data source : Campbell et al. (90)

Conversion de dollars US à dollars australiens en utilisant la parité de pouvoir d'achat OCDE 2016

S'ajoutent à cela les coûts des soins médicaux calculés suivant les durées de séjour et les coûts de lits dans les unités de soins intensifs, les centres de rééducation, les maisons de repos ou chez les patients. Les coûts unitaires et par jour sont décrits dans le **Tableau 30**.

Dans le **Tableau 31**, les différences de coûts associés aux soins médicaux peuvent s'expliquer par le « nombre de jours passés à la maison » en faveur du traitement endovasculaire. En effet, d'après l'étude de Campbell et al. (90), les patients traités par voie endovasculaire ont passé significativement plus de jours chez eux que les patients traités pharmacologiquement. Le nombre de jours passés à la maison en fonction du schéma thérapeutique est présenté dans la **Figure 23**. Le nombre médian de jours passés à la maison au cours des 90 premiers jours était de 15 (0-69) pour les patients traités par Altéplase et de 73 (47-86) jours dans le groupe endovasculaire, $p = 0,001$.

Figure 23 : Nombre de jours passés à la maison dans les trois premiers mois en fonction du schéma thérapeutique



D'après l'étude de Campbell et al. (90) et comme décrit dans le tableau **Tableau 31**, en 2016, un patient traité par IVT coûtait au système de santé australien, en moyenne 49 937 dollars australiens contre 43 480 dollars australiens pour ceux traités par MT + IVT. Les coûts à court terme associés à la cohorte de patients sont détaillés dans le tableau **Tableau 32**.

Tableau 31 : Coûts moyens à court-terme suivant le schéma thérapeutique du patient (AUS\$)

		IVT		MT+IVT	
Traitement thrombolytique	\$	4 687,87	\$	4 687,87	
Transfert inter-hospitalier	\$	-	\$	852,61	
Consommables liés à la procédure endovasculaire	\$	-	\$	10 845,61	
Personnel lié à la procédure endovasculaire	\$	-	\$	3 870,79	
Soins médicaux	\$	45 249,00	\$	23 223,25	
TOTAL (AUS \$)	\$	49 936,87	\$	43 480,13	

Data source : Campbell et al. (90)

Conversion de dollars US à dollars australiens en utilisant la parité de pouvoir d'achat OCDE 2016

Tableau 32 : Coûts moyens à court terme par mRS en fonction du traitement et du nombre de jours passés « à la maison » dans les 90 premiers jours

		IVT		MT+IVT	
mRS 0	\$	42 833	\$	38 550	
mRS 1	\$	42 962	\$	39 177	
mRS 2	\$	43 090	\$	39 799	
mRS 3	\$	43 165	\$	40 166	
mRS 4	\$	43 318	\$	40 907	
mRS 5	\$	43 478	\$	41 687	
mRS 6	\$	43 122	\$	39 956	

Data source : Campbell et al. (90)

Conversion de dollars US à dollars australiens (2021)

b. Coûts à moyen terme

Les coûts à moyen terme correspondent aux coûts s'établissant entre le troisième mois et le douzième mois et sont stratifiés suivant le score mRS des patients définis à trois mois. Les différences de coûts en fonction des états de santé sont liées à la dépendance des patients. Au-delà du mRS 2 les patients sont considérés comme étant « dépendants » et l'étendue des soins à prodiguer à ces derniers augmente avec leur score. En effet, l'altération de la capacité

fonctionnelle du patient à la suite d'un AVC nécessite une continuité des soins après trois mois (rééducation, l'assistance des patients à domicile etc.). Les coûts associés au décès des patients (mRS 6) sont comptabilisés dans les coûts à court terme. Le **Tableau 33** détaille les coûts par patient et par état de santé à partir du 91^e jour jusqu'au 12^e mois.

Tableau 33 : Coûts trimestriels à moyen terme (3 à 12 mois) stratifiés par mRS

Coûts à moyen terme / patient		
mRS 0	\$	2 621
mRS 1	\$	3 302
mRS 2	\$	3 979
mRS 3	\$	4 378
mRS 4	\$	5 185
mRS 5	\$	6 033
mRS 6	\$	-

Data source : Tanny et al. (91)

Conversion de dollars US à dollars australiens en utilisant la parité de pouvoir d'achat OCDE 2021

c. Coûts à long terme

Dans l'étude de Gloede et al. (92) les auteurs reportent des coûts collectés sur 10 années de suivi. Il est nécessaire de considérer les coûts à long terme dans cette analyse d'impact budgétaire étant donné l'invalidité chronique de certains patients jusqu'à leur décès.

La structuration des coûts par mRS a été rendue possible grâce à l'équation définie par Baeten et al (131) comme reporté par les auteurs de l'application MSAC (132) dans le **Tableau 34**.

Tableau 34 : Coûts trimestriels à long terme par mRS et par patient (après 12 mois)

Coûts à long terme		
mRS 0	\$	390
mRS 1	\$	390
mRS 2	\$	494
mRS 3	\$	494
mRS 4	\$	3 821
mRS 5	\$	4 888
mRS 6	\$	-

Data source : Gloede et al. (92)

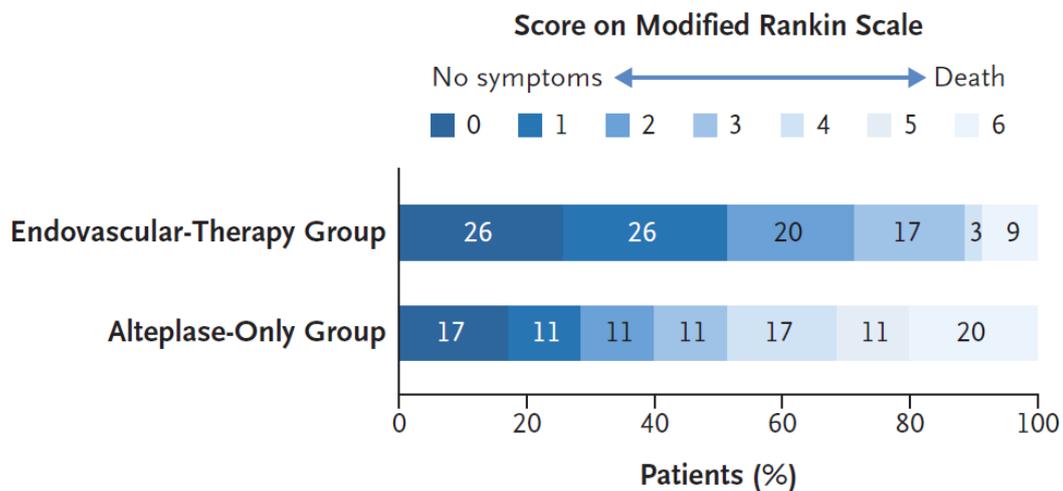
Conversion de dollars US à dollars australiens en utilisant la parité de pouvoir d'achat OCDE 2021

6. Choix des données cliniques nécessaires au calcul de l'impact budgétaire

a. mRS à 90 jours

Dans cette analyse, les patients sont répartis à trois mois en fonction de leur état de santé comme détaillés dans l'étude Extend IA (130). La **Figure 24** représente la distribution en pourcentage des patients dans ces états de santé à trois mois suivant le traitement qu'ils ont reçu (arbre de décision).

Figure 24 : Distribution en pourcentage des patients à 3 mois suivant leur score mRS dans le groupe contrôle et dans le groupe intervention d'après l'étude Extend IA (130)



b. Mortalité

Dans cette analyse, la mortalité se traduit à court terme par la répartition des patients dans l'état de santé mRS 6 comme décrit dans l'étude EXTEND-IA. A moyen et long terme, celle-ci est régie par des probabilités de décès liées à l'état de santé et l'âge du patient (**Tableau 35**). Les probabilités de décès sont calculées sur la base des données disponibles dans les rapports statistiques territoriaux australiens (133) et l'application d'un sur-risque de mortalité (Hazard ratio) lié à l'état de santé des patient décrit dans l'article de Hong et al (134). Les Hazard ratios ont été appliqués pour traduire le risque accru de décès des patients dépendants (mRS 3-5) par rapport au patients indépendants (mRS 0-2) comme présenté dans le **Tableau 36**.

Tableau 35 : Probabilités de décès liées à l'âge et l'état de santé des patients

	mRS 0	mRS1	mRS 2	mRS 3	mRS 4	mRS 5
50	0,0031	0,0030	0,0043	0,0063	0,0090	0,0130
51	0,0034	0,0033	0,0048	0,0070	0,0099	0,0143
52	0,0035	0,0035	0,0050	0,0073	0,0103	0,0150
53	0,0035	0,0035	0,0050	0,0073	0,0103	0,0150
54	0,0044	0,0044	0,0063	0,0092	0,0130	0,0188
55	0,0046	0,0045	0,0065	0,0095	0,0134	0,0195
56	0,0050	0,0050	0,0071	0,0104	0,0147	0,0214
57	0,0055	0,0055	0,0078	0,0114	0,0161	0,0233
58	0,0063	0,0062	0,0089	0,0130	0,0183	0,0265
59	0,0069	0,0068	0,0097	0,0142	0,0200	0,0290
60	0,0070	0,0070	0,0099	0,0145	0,0205	0,0297
61	0,0081	0,0080	0,0114	0,0167	0,0236	0,0341
62	0,0085	0,0085	0,0121	0,0177	0,0249	0,0360
63	0,0094	0,0094	0,0134	0,0195	0,0275	0,0398
64	0,0104	0,0103	0,0146	0,0214	0,0301	0,0436
65	0,0108	0,0107	0,0153	0,0223	0,0314	0,0454
66	0,0119	0,0118	0,0168	0,0245	0,0345	0,0498
67	0,0128	0,0127	0,0181	0,0264	0,0371	0,0535
68	0,0137	0,0136	0,0193	0,0282	0,0397	0,0572
69	0,0152	0,0151	0,0215	0,0313	0,0440	0,0634
70	0,0174	0,0173	0,0246	0,0359	0,0504	0,0726
71	0,0185	0,0184	0,0261	0,0381	0,0534	0,0768
72	0,0206	0,0205	0,0291	0,0423	0,0594	0,0852
73	0,0237	0,0236	0,0335	0,0487	0,0682	0,0977
74	0,0252	0,0251	0,0356	0,0517	0,0724	0,1036
75	0,0291	0,0289	0,0410	0,0595	0,0832	0,1188
76	0,0334	0,0332	0,0470	0,0682	0,0951	0,1353
77	0,0346	0,0344	0,0487	0,0705	0,0983	0,1399
78	0,0397	0,0395	0,0559	0,0808	0,1124	0,1593
79	0,0457	0,0454	0,0642	0,0927	0,1286	0,1816
80	0,0524	0,0521	0,0735	0,1059	0,1465	0,2059

Data source : rapports statistiques territoriaux australiens (132)

Tableau 36 : Hazard ratio par mRS

Hazard ratio	Valeur
mRS 0	1,53
mRS 1	1,52
mRS 2	2,17
mRS 3	3,18
mRS 4	4,50
mRS 5	6,55

Data source : Hong et al (133)

c. Récurrence

Les états tunnels du modèle de Markov ont été utilisés pour tenir compte des probabilités de récurrence qui dépendent du temps passé dans un état. Les probabilités pour un patient d'être victime d'un nouvel AVC après un premier et deuxième AVC sont présentées dans le **Tableau 37**.

Tableau 37 : Probabilités trimestrielles de récurrence

Récurrence		%	Source
Probabilités trimestrielles de récurrence de 3 à 12 mois (après un premier AVC)	mRS 0	1,66	Slot et al. (114)
	mRS 1	1,66	
	mRS 2	1,66	
	mRS 3	1,66	
	mRS 4	1,66	
	mRS 5	1,66	
Probabilités trimestrielles de récurrence après 12 mois (après un premier AVC)	mRS 0	0,51	Slot et al. (114)
	mRS 1	0,51	
	mRS 2	0,51	
	mRS 3	0,51	
	mRS 4	0,51	
	mRS 5	0,51	
Probabilités trimestrielles de récurrence (après un deuxième AVC)	mRS 0	1,30	Ganesalingam et al.(63)
	mRS 1	1,30	
	mRS 2	1,30	
	mRS 3	1,30	
	mRS 4	1,30	
	mRS 5	1,30	

d. Probabilités de transition

D'après la structure du modèle de Markov, les patients victimes d'un nouvel AVC et se retrouvant ainsi dans l'état post-récurrence pour une durée de trois mois maximum effectuaient ensuite une transition vers un état de santé mRS dégradé. Les probabilités de transition d'un état mRS à un autre sont décrites dans le **Tableau 38**.

Tableau 38 : Probabilités de transition entre les différents états de santé

		Source
Probabilité de transition vers mRS1 si mRS0	18,71%	
Probabilité de transition vers mRS2 si mRS0	18,71%	
Probabilité de transition vers mRS3 si mRS0	18,71%	
Probabilité de transition vers mRS4 si mRS0	18,71%	
Probabilité de transition vers mRS5 si mRS0	18,71%	
Probabilité de transition vers mRS6 si mRS0 (probabilité de décès)	5,13%	
Probabilité de transition vers mRS2 si mRS1	23,39%	
Probabilité de transition vers mRS3 si mRS1	23,39%	
Probabilité de transition vers mRS4 si mRS1	23,39%	
Probabilité de transition vers mRS5 si mRS1	23,39%	
Probabilité de transition vers mRS6 si mRS1 (probabilité de décès)	5,13%	
Probabilité de transition vers mRS3 si mRS2	31,19%	Fagan et al. (109)
Probabilité de transition vers mRS4 si mRS2	31,19%	
Probabilité de transition vers mRS5 si mRS2	31,19%	
Probabilité de transition vers mRS6 si mRS2 (probabilité de décès)	5,13%	
Probabilité de transition vers mRS4 si mRS3	46,79%	
Probabilité de transition vers mRS5 si mRS3	46,79%	
Probabilité de transition vers mRS6 si mRS3 (probabilité de décès)	5,13%	
Probabilité de transition vers mRS5 si mRS4	93,57%	
Probabilité de transition vers mRS6 si mRS4 (probabilité de décès)	5,13%	
Probabilité de transition vers mRS6 si mRS5 (probabilité de décès)	98,70%	

IV- Modélisation

1. Répartition des patients à 90 jours

Le **Tableau 39** et le **Tableau 40** représentent la répartition à trois mois des cohortes de patients traités par MT + IVT ou IVT seule suivant l'arbre de décision.

Tableau 39 : Répartition des patients traités par MT+ IVT en fonction de leur état de santé à trois mois

Stratégies de traitement		90 jours
MT+IVT	mRS 0	492
	mRS 1	492
	mRS 2	378
	mRS 3	320
	mRS 4	57
	mRS 5	0
	mRS 6	168

Data source : feuille de calcul Excel

Tableau 40: Répartition des patients traités par IVT en fonction de leur état de santé à 3 mois

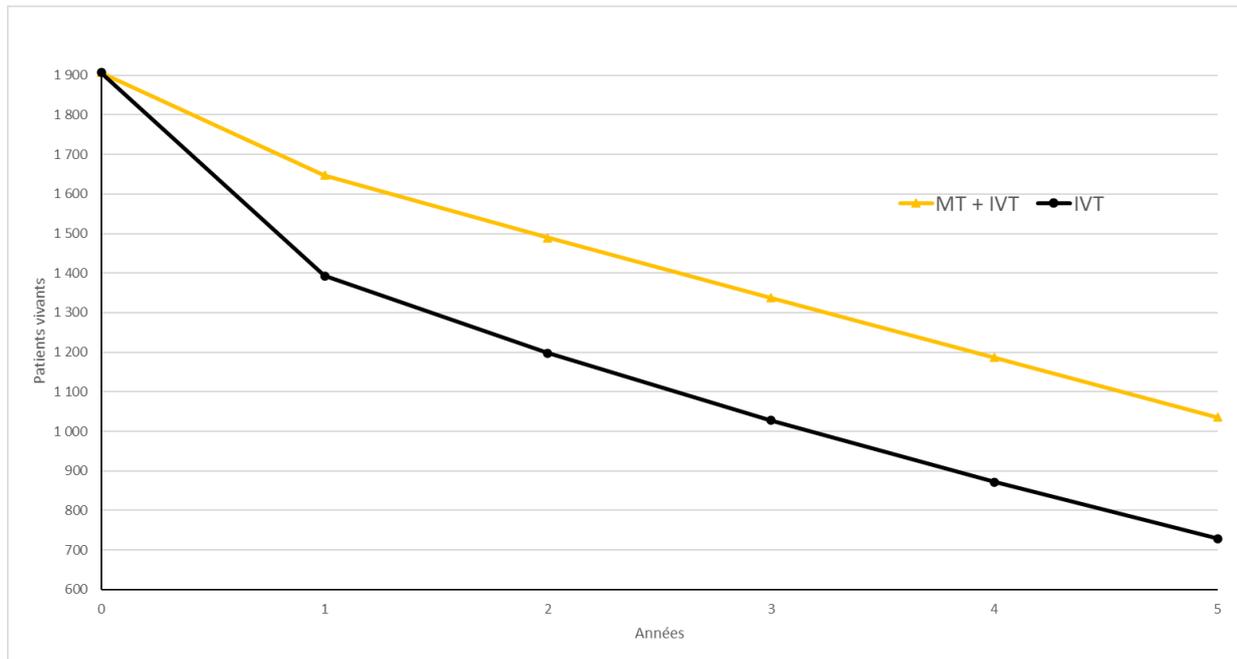
Stratégies de traitement		90 jours
IVT	mRS 0	330
	mRS 1	215
	mRS 2	214
	mRS 3	214
	mRS 4	328
	mRS 5	217
	mRS 6	389

Data source : feuille de calcul Excel

2. Répartition des patients à partir de 90 jours

Le **Tableau 41** et **Tableau 42** représentent la répartition après trois mois des patients traités par MT + IVT ou IVT seule suivant le modèle de Markov. La **Figure 25** présente l'évolution des cohortes en fonction des années et du traitement reçu. Ainsi, à la fin des 5 années de suivi, la prise en charge des patients par thrombectomie mécanique empêcherait ainsi 306 décès. La répartition des patients dans l'état post-récurrence est présentée dans le **Tableau 43** et **Tableau 44**.

Figure 25 : Evolution des cohortes en fonction des années et du traitement reçu



Data source : feuille de calcul Excel

Tableau 41 : Répartition des patients traités par MT+IVT dans les différents états de santé à chaque cycle

Age	Mois	mRS0 3-				mRS1 3-				mRS2 3-				mRS3 3-				mRS4 3-				mRS5 3-			
		6m	9m	12m	>12m	6m	9m	12m	>12m	6m	9m	12m	>12m												
69,65	3																								
69,9	6	246,0	238,2	0,0	0,0	246,0	238,2	0,0	0,0	188,8	181,6	0,0	0,0	160,2	152,5	0,0	0,0	28,6	26,9	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
70,15	9		238,2	230,6	0,0	0,8	238,2	230,6	0,0	1,7	181,6	174,7	0,0	2,7	152,5	145,2	0,0	4,0	26,9	25,2	0,0	4,4	0,0	0,0	0,0
70,4	12		0,0	230,6	222,7	1,5	0,7	230,6	222,8	3,4	1,7	174,7	167,5	5,4	2,6	145,2	137,6	7,8	3,7	25,2	23,5	8,7	4,0	0,0	0,0
70,65	15		0,0	0,0	440,5	1,5	1,5	0,7	440,6	3,3	3,3	1,6	330,0	5,2	5,1	2,4	269,5	7,6	7,3	3,4	45,8	8,5	7,9	3,6	0,0
70,9	18		0,0	0,0	430,5	0,9	1,4	1,4	431,4	2,1	3,2	3,1	321,7	3,4	4,9	4,8	260,8	4,9	7,1	6,8	46,5	5,6	7,7	7,2	3,3
71,15	21		0,0	0,0	420,9	0,4	0,9	1,4	423,2	1,0	2,1	3,1	315,1	1,6	3,2	4,7	254,6	2,3	4,6	6,6	50,2	2,8	5,1	7,0	9,6
71,4	24		0,0	0,0	411,2	0,4	0,4	0,9	414,8	0,9	0,9	2,0	308,5	1,5	1,5	3,0	248,3	2,2	2,2	4,3	53,5	2,8	2,6	4,6	15,2
71,65	27		0,0	0,0	401,5	0,4	0,4	0,4	405,9	0,9	0,9	0,9	300,7	1,5	1,4	1,4	240,5	2,1	2,1	2,0	54,3	2,6	2,5	2,3	18,2
71,9	30		0,0	0,0	392,0	0,4	0,4	0,4	396,8	0,9	0,9	0,9	292,2	1,4	1,4	1,3	231,4	2,1	2,0	1,9	53,0	2,5	2,4	2,3	18,8
72,15	33		0,0	0,0	382,8	0,4	0,4	0,4	387,9	0,9	0,9	0,8	283,9	1,4	1,3	1,3	222,7	2,0	1,9	1,9	51,7	2,3	2,2	2,1	19,3
72,4	36		0,0	0,0	373,4	0,4	0,4	0,4	378,7	0,9	0,8	0,8	275,5	1,3	1,3	1,3	213,9	1,9	1,8	1,8	50,3	2,3	2,1	2,0	19,6
72,65	39		0,0	0,0	363,8	0,4	0,4	0,4	369,4	0,8	0,8	0,8	266,8	1,3	1,3	1,2	204,9	1,9	1,8	1,7	48,7	2,2	2,0	1,9	19,6
72,9	42		0,0	0,0	354,5	0,4	0,4	0,3	360,3	0,8	0,8	0,8	258,5	1,3	1,2	1,2	196,4	1,8	1,7	1,6	47,1	2,1	2,0	1,8	19,6
73,15	45		0,0	0,0	345,4	0,3	0,3	0,3	351,5	0,8	0,8	0,8	250,4	1,2	1,2	1,2	188,2	1,8	1,7	1,6	45,6	2,1	1,9	1,8	19,4
73,4	48		0,0	0,0	336,0	0,3	0,3	0,3	342,3	0,8	0,8	0,7	242,1	1,2	1,2	1,1	179,8	1,7	1,6	1,5	43,9	2,0	1,9	1,7	19,2
73,65	51		0,0	0,0	326,3	0,3	0,3	0,3	332,8	0,8	0,7	0,7	233,4	1,2	1,1	1,1	171,2	1,7	1,6	1,5	42,1	1,9	1,8	1,6	18,7
73,9	54		0,0	0,0	316,9	0,3	0,3	0,3	323,6	0,7	0,7	0,7	225,1	1,1	1,1	1,1	163,0	1,6	1,5	1,4	40,4	1,9	1,7	1,6	18,2
74,15	57		0,0	0,0	307,8	0,3	0,3	0,3	314,6	0,7	0,7	0,7	217,1	1,1	1,1	1,0	155,2	1,5	1,5	1,4	38,7	1,8	1,7	1,5	17,8
74,4	60		0,0	0,0	298,7	0,3	0,3	0,3	305,7	0,7	0,7	0,7	209,1	1,1	1,0	1,0	147,6	1,5	1,4	1,3	37,1	1,8	1,6	1,5	17,2

Data source : calcul Excel

Tableau 42 : Répartition des patients traités par IVT dans les différents états de santé à chaque cycle

Age	months	mRS0 3- mRS0 6- mRS0 9- mRS0				mRS1 3- mRS1 6- mRS1 9- mRS1				mRS2 3- mRS2 6- mRS2 9- mRS2				mRS3 3- mRS3 6- mRS3 9- mRS3				mRS4 3- mRS4 6- mRS4 9- mRS4				mRS5 3- mRS5 6- mRS5 9- mRS5			
		6m	9m	12m	>12m	6m	9m	12m	>12m	6m	9m	12m	>12m	6m	9m	12m	>12m	6m	9m	12m	>12m	6m	9m	12m	>12m
69,65	3																								
69,9	6	165,0	159,7	0,0	0,0	107,7	104,3	0,0	0,0	106,8	102,7	0,0	0,0	106,8	101,7	0,0	0,0	164,0	154,1	0,0	0,0	108,7	100,0	0,0	0,0
70,15	9		159,7	154,6	0,0	0,5	104,3	101,0	0,0	0,9	102,7	98,8	0,0	1,5	101,7	96,8	0,0	2,3	154,1	144,7	0,0	4,9	100,0	92,0	0,0
70,4	12		0,0	154,6	149,4	1,0	0,5	101,0	97,6	1,8	0,9	98,8	94,7	2,9	1,4	96,8	91,7	4,6	2,2	144,7	135,0	9,6	4,4	92,0	83,8
70,65	15		0,0	0,0	295,34	1,0	1,0	0,5	193,0	1,8	1,8	0,9	186,6	2,9	2,8	1,3	179,7	4,4	4,3	2,0	262,5	9,2	8,7	4,0	161,1
70,9	18		0,0	0,0	288,7	0,6	1,0	0,9	189,1	1,2	1,7	1,7	181,9	1,9	2,7	2,6	173,6	2,9	4,1	4,0	249,8	5,9	8,4	7,9	152,3
71,15	21		0,0	0,0	282,2	0,3	0,6	0,9	185,8	0,5	1,1	1,7	178,1	0,9	1,8	2,6	169,0	1,4	2,7	3,9	239,7	2,8	5,4	7,6	147,7
71,4	24		0,0	0,0	275,7	0,3	0,3	0,6	182,4	0,5	0,5	1,1	174,3	0,8	0,8	1,7	164,3	1,3	1,3	2,5	229,6	2,7	2,5	4,9	142,8
71,65	27		0,0	0,0	269,2	0,3	0,3	0,3	178,7	0,5	0,5	0,5	169,9	0,8	0,8	0,8	158,8	1,3	1,2	1,2	218,5	2,5	2,4	2,3	135,6
71,9	30		0,0	0,0	262,9	0,3	0,3	0,3	174,8	0,5	0,5	0,5	165,1	0,8	0,8	0,7	152,7	1,2	1,2	1,1	206,8	2,4	2,3	2,2	126,6
72,15	33		0,0	0,0	256,7	0,3	0,3	0,3	171,0	0,5	0,5	0,5	160,4	0,8	0,7	0,7	146,8	1,2	1,1	1,1	195,8	2,3	2,2	2,1	118,2
72,4	36		0,0	0,0	250,4	0,3	0,2	0,2	167,0	0,5	0,5	0,4	155,6	0,7	0,7	0,7	140,8	1,1	1,1	1,0	184,8	2,2	2,0	1,9	109,9
72,65	39		0,0	0,0	243,9	0,2	0,2	0,2	163,0	0,5	0,4	0,4	150,7	0,7	0,7	0,7	134,8	1,1	1,0	1,0	173,8	2,1	1,9	1,8	101,8
72,9	42		0,0	0,0	237,7	0,2	0,2	0,2	159,1	0,4	0,4	0,4	146,0	0,7	0,7	0,7	129,0	1,1	1,0	1,0	163,5	2,0	1,9	1,8	94,2
73,15	45		0,0	0,0	231,6	0,2	0,2	0,2	155,2	0,4	0,4	0,4	141,4	0,7	0,7	0,6	123,5	1,0	1,0	0,9	153,9	1,9	1,8	1,7	87,3
73,4	48		0,0	0,0	225,3	0,2	0,2	0,2	151,3	0,4	0,4	0,4	136,6	0,7	0,6	0,6	117,9	1,0	0,9	0,9	144,2	1,8	1,7	1,6	80,4
73,65	51		0,0	0,0	218,8	0,2	0,2	0,2	147,1	0,4	0,4	0,4	131,7	0,6	0,6	0,6	112,1	1,0	0,9	0,9	134,4	1,7	1,6	1,5	73,5
73,9	54		0,0	0,0	212,5	0,2	0,2	0,2	143,1	0,4	0,4	0,4	127,0	0,6	0,6	0,6	106,7	0,9	0,9	0,8	125,4	1,7	1,5	1,4	67,3
74,15	57		0,0	0,0	206,4	0,2	0,2	0,2	139,2	0,4	0,4	0,4	122,5	0,6	0,6	0,6	101,5	0,9	0,8	0,8	116,9	1,6	1,5	1,4	61,7
74,4	60		0,0	0,0	200,3	0,2	0,2	0,2	135,3	0,4	0,4	0,4	118,0	0,6	0,6	0,5	96,4	0,9	0,8	0,8	108,9	1,5	1,4	1,3	56,3

Data source : calcul Excel

Tableau 43 : La répartition des patients traités par MT+IVT dans l'état de santé post-récurrence à chaque cycle depuis différents états de santé

Stratégie de Traitements		Depuis mRS 0	Depuis mRS 1	Depuis mRS 2	Depuis mRS 3	Depuis mRS 4	Depuis mRS 5
MT+IVT	Cycle 1 (3 mois)	0	0	0	0	0	0
	Cycle 2 (6 mois)	4,1	4,1	3,1	2,7	0,5	0
	Cycle 3 (9 mois)	8,1	8,1	6,2	5,2	0,9	0
	Cycle 4 (1 an)	7,9	7,9	6,0	5,1	0,9	0,1
	Cycle 5 (15 mois)	5,1	5,1	3,9	3,3	0,7	0,2
	Cycle 6 (18 mois)	2,3	2,4	1,9	1,6	0,5	0,3
	Cycle 7 (21 mois)	2,2	2,3	1,8	1,6	0,6	0,4
	Cycle 8 (2 ans)	2,2	2,2	1,7	1,5	0,5	0,3
	Cycle 9 (27 mois)	2,1	2,2	1,6	1,4	0,4	0,2
	Cycle 10 (30 mois)	2,1	2,1	1,6	1,3	0,4	0,2
	Cycle 11 (33 mois)	2,0	2,1	1,5	1,3	0,4	0,2
	Cycle 12 (3 ans)	2,0	2,0	1,5	1,2	0,4	0,2
	Cycle 13 (39 mois)	1,9	2,0	1,5	1,2	0,4	0,2
	Cycle 14 (42 mois)	1,9	1,9	1,4	1,1	0,3	0,2
	Cycle 15 (45 mois)	1,8	1,9	1,4	1,1	0,3	0,2
	Cycle 16 (4 ans)	1,8	1,8	1,3	1,0	0,3	0,2
	Cycle 17 (51 mois)	1,7	1,8	1,3	1,0	0,3	0,2
	Cycle 18 (54 mois)	1,7	1,7	1,2	0,9	0,3	0,2
	Cycle 19 (57 mois)	1,6	1,7	1,2	0,9	0,3	0,2
	Cycle 20 (5 ans)	1,6	1,6	1,1	0,9	0,3	0,2

Data source : calcul Excel

Tableau 44 : La répartition des patients traités par IVT dans l'état de santé post-récurrence à chaque cycle depuis différents états de santé

Stratégie de Traitements		Depuis mRS 0	Depuis mRS 1	Depuis mRS 2	Depuis mRS 3	Depuis mRS 4	Depuis mRS 5
IVT	Cycle 1 (3 mois)	0	0	0	0	0	0
	Cycle 2 (6 mois)	2,7	1,8	1,8	1,8	2,7	1,8
	Cycle 3 (9 mois)	5,4	3,6	3,5	3,5	5,3	3,5
	Cycle 4 (1 an)	5,3	3,5	3,4	3,4	5,1	3,3
	Cycle 5 (15 mois)	3,4	2,2	2,2	2,2	3,3	2,2
	Cycle 6 (18 mois)	1,5	1,0	1,0	1,1	1,6	1,2
	Cycle 7 (21 mois)	1,5	1,0	1,0	1,0	1,5	1,2
	Cycle 8 (2 ans)	1,4	1,0	1,0	1,0	1,4	1,0
	Cycle 9 (27 mois)	1,4	1,0	0,9	0,9	1,3	0,9
	Cycle 10 (30 mois)	1,4	0,9	0,9	0,9	1,2	0,8
	Cycle 11 (33 mois)	1,3	0,9	0,9	0,8	1,1	0,8
	Cycle 12 (3 ans)	1,3	0,9	0,8	0,8	1,1	0,7
	Cycle 13 (39 mois)	1,3	0,9	0,8	0,8	1,0	0,7
	Cycle 14 (42 mois)	1,3	0,8	0,8	0,7	0,9	0,6
	Cycle 15 (45 mois)	1,2	0,8	0,8	0,7	0,9	0,6
	Cycle 16 (4 ans)	1,2	0,8	0,7	0,7	0,8	0,5
	Cycle 17 (51 mois)	1,2	0,8	0,7	0,6	0,8	0,5
	Cycle 18 (54 mois)	1,1	0,8	0,7	0,6	0,7	0,5
	Cycle 19 (57 mois)	1,1	0,7	0,7	0,6	0,7	0,4
	Cycle 20 (5 ans)	1,1	0,7	0,6	0,6	0,6	0,4

Data source : feuille de calcul Excel

3. Impact budgétaire

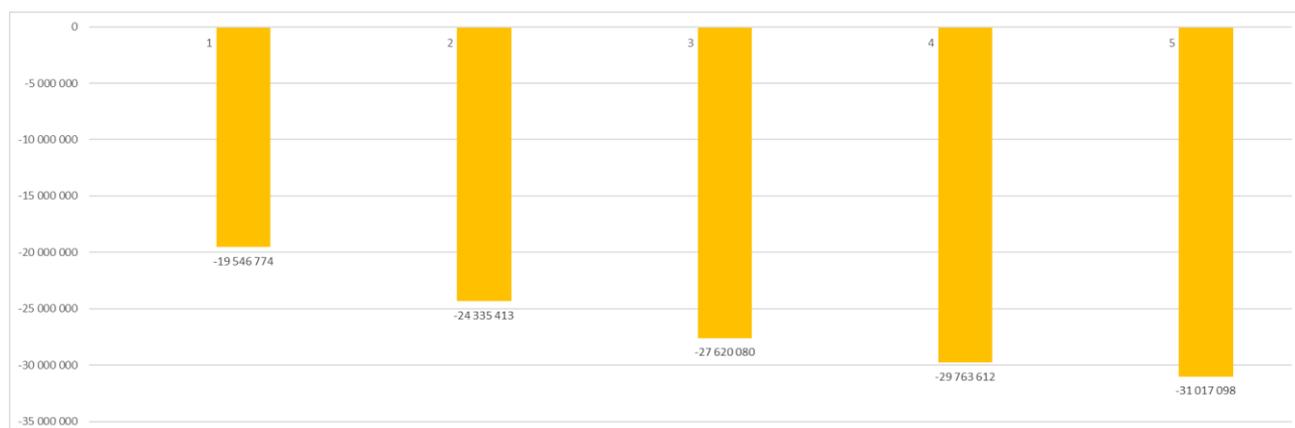
Dans cette analyse, il nous a semblé pertinent d'étudier le suivi des patients dans les différents états de santé et les coûts associés pendant cinq ans. Soit une période suffisamment longue pour retranscrire les coûts associés à l'invalidité chronique des patients post AVC ischémique. En traitant les 1 907 patients par thrombectomie mécanique (SR + IVT) versus la thrombolyse seule (IVT), en 2021, le système de santé australien pourrait économiser, selon les estimations de cette analyse et comme décrit dans le **Tableau 45**, 19,5 millions de dollars australiens rien que pour cette année-là. Sur cinq ans, on estime que 31 millions de dollars australiens seraient économisés pour la même cohorte de patients (**Figure 26**). Cela représente 3 252 dollars australiens par an pour chaque patient traité par MT +IVT versus IVT seule. Le **Tableau 46** détaille le total des coûts par mRS à trois mois pour l'ensemble des deux cohortes. Le **Tableau 47** présente le total des coûts pour l'ensemble des deux cohortes à chaque cycle, soit tous les trois mois pendant cinq ans.

Tableau 45 : Impact budgétaire de la prise en charge des 1907 AVCi suivant la distribution à 3 mois des patients EXTEND-IA

TOTAL	2021	2022	2023	2024	2025
MT + IVT	\$ 97 001 364	\$ 6 057 549	\$ 4 960 585	\$ 4 451 382	\$ 3 912 415
IVT	\$ 116 548 138	\$ 10 846 188	\$ 8 245 253	\$ 6 594 914	\$ 5 165 902
BI (AUS \$)	-\$ 19 546 774	-\$ 4 788 639	-\$ 3 284 667	-\$ 2 143 532	-\$ 1 253 486
Cumulé	-\$19 546 774	-\$24 335 413	-\$27 620 080	-\$29 763 612	-\$31 017 098

Data source : feuille de calcul Excel

Figure 26 : Impact budgétaire cumulé sur cinq ans



Data source : feuille de calcul Excel

Tableau 46 : Total des coûts par mRS à 90 jours en fonction du traitement reçu (arbre de décision)

		MT+IVT		IVT
mRS 0	\$	18 966 972	\$	14 131 242
mRS 1	\$	19 275 285	\$	9 257 980
mRS 2	\$	15 027 691	\$	9 203 369
mRS 3	\$	12 868 173	\$	9 219 452
mRS 4	\$	2 340 312	\$	14 208 423
mRS 5	\$	-	\$	9 452 032
mRS 6	\$	6 705 198	\$	16 775 771
Total	\$	75 183 631	\$	82 248 271

Data source : feuille de calcul Excel

Tableau 47 : Total des coûts par cycle en fonction du traitement reçu (modèle de Markov)

Stratégie de Traitements		MT+IVT		IVT
Cycle 1 (3 mois)	\$	-	\$	-
Cycle 2 (6 mois)	\$	10 461 530	\$	21 955 820
Cycle 3 (9 mois)	\$	6 879 434	\$	7 048 291
Cycle 4 (1 an)	\$	4 476 770	\$	5 295 756
Cycle 5 (15 mois)	\$	1 820 870	\$	3 218 137
Cycle 6 (18 mois)	\$	1 485 779	\$	2 731 354
Cycle 7 (21 mois)	\$	1 409 587	\$	2 524 875
Cycle 8 (2 ans)	\$	1 341 312	\$	2 371 822
Cycle 9 (27 mois)	\$	1 288 358	\$	2 231 783
Cycle 10 (30 mois)	\$	1 254 636	\$	2 112 450
Cycle 11 (33 mois)	\$	1 224 289	\$	2 003 638
Cycle 12 (3 ans)	\$	1 193 302	\$	1 897 382
Cycle 13 (39 mois)	\$	1 160 788	\$	1 792 249
Cycle 14 (42 mois)	\$	1 128 757	\$	1 693 416
Cycle 15 (45 mois)	\$	1 097 484	\$	1 600 862
Cycle 16 (4 ans)	\$	1 064 354	\$	1 508 388
Cycle 17 (51 mois)	\$	1 029 100	\$	1 415 812
Cycle 18 (54 mois)	\$	994 527	\$	1 329 248
Cycle 19 (57 mois)	\$	961 092	\$	1 248 801
Cycle 20 (5 ans)	\$	927 697	\$	1 172 042

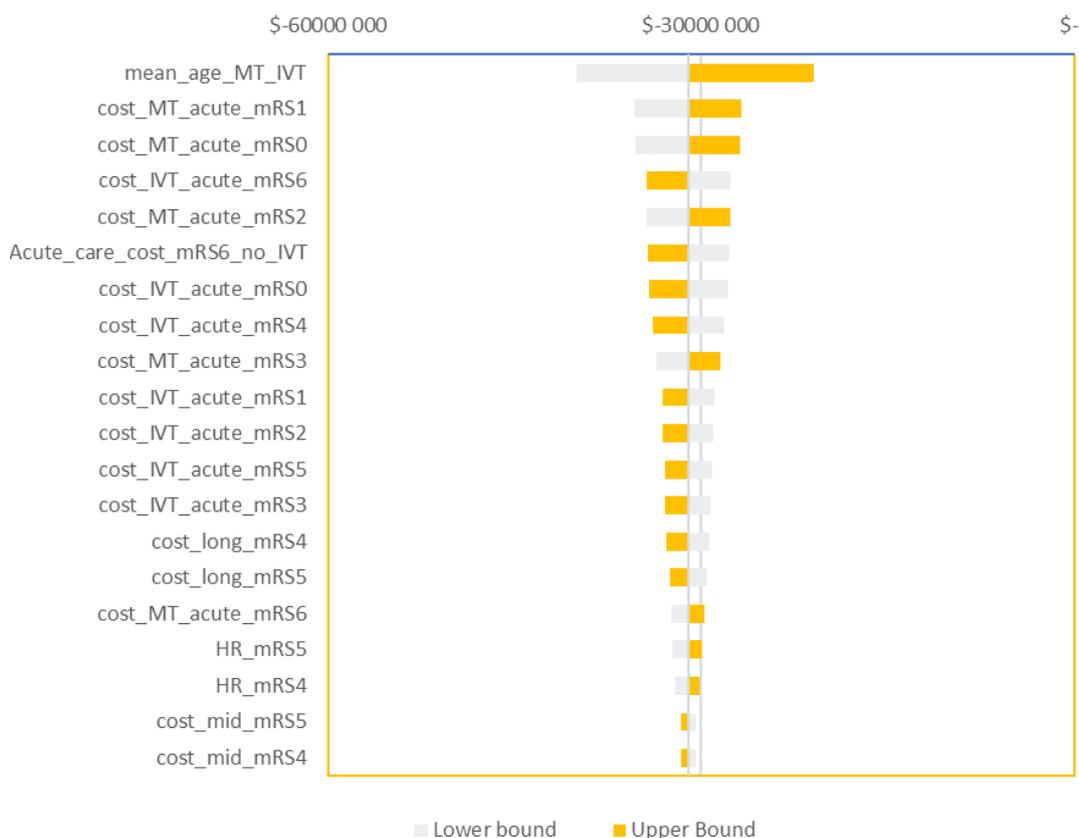
Data source : feuille de calcul Excel

4. Analyse de sensibilité

L'analyse de sensibilité déterministe d'après la HAS (61) est une approche visant à caractériser l'influence d'un, ou plusieurs paramètre(s), d'une hypothèse ou d'un choix de modélisation, sur les résultats de l'évaluation. Cette analyse univariée a pour but d'appréhender la sensibilité du modèle en fonction des paramètres de ce dernier et quantifier l'incertitude due aux sources de données. En d'autres termes, l'objectif est de faire varier de façon isolée différentes variables du modèle et ainsi observer les conséquences sur le résultat final de l'impact budgétaire. Cela impose de définir des bornes de variation pour chaque paramètre du modèle que l'on souhaite tester.

Les résultats sont présentés dans un diagramme Tornado (**Figure 27**) où les paramètres ont été modifiés de plus ou moins 20% (liste des paramètres disponible en **Annexe 5**). Graphiquement, l'effet des variations des bornes hautes sur le résultat est représenté en jaune et celui des variations des bornes basses en gris. Le diagramme de Tornado permet de hiérarchiser les paramètres du modèle en fonction de l'effet de leur variation sur l'impact budgétaire. Seuls les paramètres dont les variations entraînent le plus d'effets sur le résultat final sont représentés dans le diagramme. Ainsi, le modèle est très sensible à la variation de l'âge moyen des patients traités mais très peu sensible à la variation des coûts à moyen terme. D'autre part, une variation du paramètre âge de 20% entraînera une diminution des économies alors que la même variation du paramètre coût moyen des patients mRS 4 et 5 entraînera une faible augmentation des économies.

Figure 27 : Analyse de sensibilité déterministe (Diagramme de Tornado)



Data source : feuille de calcul Excel

V- Discussion

Au regard des résultats présentés dans l'analyse de sensibilité univariée (**Figure 27**), et même si les bornes de l'intervalle de confiance sont définies arbitrairement, la variabilité du résultat d'impact budgétaire aux paramètres de l'âge des patients et des coûts à court terme est importante. Dans ce modèle d'impact budgétaire, les coûts des patients distribués selon l'arbre de décisions à 90 jours correspondent aux coûts à court terme. Ainsi la distribution des patients dans les différents états de santé de l'arbre de décision, même si elle n'est pas évaluée dans l'analyse de sensibilité, impacte très certainement le résultat final. Dans un deuxième scénario d'analyse, les patients étaient distribués à trois mois suivant les résultats de l'étude HERMES (méta-analyse incluant les études MR-CLEAN, ESCAPE, EXTEND-IA, SWIFT PRIME et REVASCAT) et leur âge moyen était de 68 ans. Ainsi, cette simulation aurait conduit le système de santé australien à économiser 15,4 millions de dollars australiens rien que pour l'année 2021. A l'horizon 2025, on estime que 24,9 millions de dollars australiens seraient économisés pour la même cohorte de patients (**Tableau 48**).

Tableau 48 : Impact budgétaire de la prise en charge des 1907 AVCi suivant la distribution à 3 mois des patients HERMES

TOTAL	2021	2022	2023	2024	2025
MT + IVT	\$102 320 215	\$9 578 274	\$7 692 501	\$6 452 671	\$5 356 845
IVT	\$117 728 531	\$13 305 435	\$10 345 678	\$8 329 790	\$6 621 474
BI (AUS \$)	-\$15 408 316	-\$3 727 161	-\$2 653 176	-\$1 877 119	-\$1 264 629
Cumulé	-\$15 408 316	-\$19 135 477	-\$21 788 653	-\$23 665 772	-\$24 930 400

Data source : feuille de calcul Excel

D'autre part, selon un troisième scénario d'analyse, si le nombre de patients traités par thrombectomie mécanique augmentait, il en irait de même pour les économies. Cette analyse d'impact budgétaire a estimé que l'usage de la thrombectomie mécanique avec stent retriever en combinaison avec un traitement thrombolytique chez 3 500 patients permettrait de faire économiser au système de santé 35,9 millions de dollars Australiens la première année et 56,9 millions de dollars Australiens après 5 ans (**Tableau 49**).

Tableau 49 : Impact budgétaire de la prise en charge des 1907 AVCi suivant la distribution à 3 mois des patients EXTEND-IA

TOTAL	2021	2022	2023	2024	2025
MT + IVT	\$178 030 821	\$11 117 684	\$9 104 378	\$8 169 816	\$7 180 627
IVT	\$213 905 865	\$19 906 481	\$15 132 870	\$12 103 933	\$9 481 205
BI (AUS \$)	-\$35 875 044	-\$8 788 797	-\$6 028 493	-\$3 934 117	-\$2 300 578
Cumulé	-\$35 875 044	-\$44 663 841	-\$50 692 333	-\$54 626 451	-\$56 927 029

Data source : feuille de calcul Excel

VI- Conclusion de l'analyse

La conclusion est la suivante : si l'on parvient à observer de meilleurs résultats chez les patients victimes d'un AVCi, on constate alors une réduction significative des dépenses encourues à court, moyen et long terme (rééducation continue, soutien aux personnes handicapées et soins de santé). La thrombectomie mécanique s'est avérée à la fois coût-efficace et viable économiquement pour le système de santé à long terme. En Australie, la prise en charge des patients par thrombectomie mécanique avec usage de stent retrieveur entraînerait une réduction des dépenses de 3 252 dollars australiens par an pour chaque patient traité par MT +IVT versus IVT seule. Ce budget pourrait être consacré à l'ouverture d'un plus grand nombre de centres de thrombectomie et au traitement d'un plus grand nombre de patients en moins de temps. Il est souhaitable d'améliorer l'accès aux soins des patients victimes d'AVCi en Australie.

Les preuves cliniques sont explicites : la thrombectomie mécanique peut sauver des vies et prévenir l'invalidité chez les patients victimes d'un AVCi. Cependant, actuellement, moins de 12 % des patients atteints d'un AVCi en Australie reçoivent ce traitement, la proximité géographique des centres de thrombectomie mécanique restant un facteur déterminant dans l'accès au traitement.

Outre les avantages médicaux immédiats à court, moyen et long terme, les acteurs du système de santé autour de l'AVC devraient envisager de promouvoir leur expertise et les traitements sur la base des preuves économiques à long terme. D'après le rapport 2020 de la fondation pour la lutte contre l'AVC (135), la perte de productivité liée à l'AVC a été estimée à 1,4 milliards de dollars australiens pour les patients âgés de 54 ans et moins. Ce sont aussi 39,7 millions d'heures de mobilisation des proches pour les patients victimes d'un AVC. Enfin, 1,2 milliards de dollars australiens pourraient être sauvés en améliorant les délais d'accès aux traitements. Un impact économique réel est constaté dans les domaines des soins aux personnes handicapées, de la rééducation, du recours à l'aide sociale et aux services de santé ainsi que de la capacité des patients à retourner au travail et à contribuer à la production de richesse pour la communauté australienne. D'après ce même rapport, si aucune action n'est réalisée, le nombre d'AVC

pourrait passer à 50 500 avec des conséquences économiques significatives mais qui pourraient être évitables avec un investissement massif dans les innovations, la formation, les ressources humaines et infrastructurelles.

Il est vrai que de nouvelles innovations et techniques en matière de dispositifs de MT, ainsi que des efforts supplémentaires pour réduire le temps de transport pourraient permettre de réaliser des économies supplémentaires.

Conclusion

L'AVCi tue,
L'AVCi est invalidant,
L'AVCi doit être traité.

Au regard des données cliniques disponibles dans la littérature, la prise en charge des occlusions des artères intracrâniennes de gros calibre jusqu'à 24 heures après la dernière fois où le patient a été vu asymptomatique avec stent retriever, engendre un bénéfice clinique important. Dans l'indication retenue par la haute autorité de santé, en l'absence de contre-indication, le stent retriever doit être utilisé d'emblée en association avec la thrombolyse intraveineuse.

Au-delà de l'efficacité clinique étudiée et démontrée dans les sept essais randomisés contrôlés retenus dans cette thèse (MR CLEAN, EXTEND-IA, ESCAPE, SWIFT PRIME, REVASCAT, THRACE, DAWN, DEFUSE-3 et RESILIENT), la thrombectomie mécanique s'est avérée être efficace dans de nombreux pays et suivant différentes perspectives d'analyse. Au vu des études de coût-utilité publiées et répertoriées dans ce travail, la thrombectomie mécanique avec stent retriever en combinaison avec la thrombolyse intraveineuse versus la thrombolyse intraveineuse seule est considérée comme coût efficace et parfois même dominante au Royaume-Uni, aux Etats-Unis, au Canada, en France, en Australie, en Chine, en Suède et Espagne.

En santé, l'efficience permet de guider le décideur dans le choix d'une stratégie pour un bénéfice collectif maximal. Seulement, cette rentabilité médico-économique ne garantit pas la viabilité économique de l'investissement. La dernière partie de cette réflexion, a permis de démontrer que la technique endovasculaire avec stent retriever était économiquement viable pour le système de santé australien (pays dans lequel l'efficience avait été démontrée). En effet, la prise en charge des patients par thrombectomie mécanique avec usage de stent retriever entraînerait une réduction des dépenses de 3 252 dollars australiens par an pour chaque patient traité par MT +IVT versus IVT seule. Ces économies réalisées pourraient être consacrées à des investissements tels que l'ouverture de centres de thrombectomie et permettre le traitement d'un plus grand nombre de patients en moins de temps.

Ce travail invite les économistes à étendre cette réflexion à d'autres pays et systèmes de santé ainsi qu'à d'autres techniques de thrombectomie mécanique comme l'aspiration ou la technique combinée par exemple.

Bibliographie

1. OMS. Dispositifs médicaux : comment résoudre l'inadéquation ? Rapport final du projet dispositifs médicaux prioritaires [Internet]. [cité 4 sept 2018]. Disponible sur: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js23211fr/>
2. Feigin VL, Krishnamurthi R, Parmar P, Norrving B, Mensah GA, Bennett DA, et al. UPDATE ON THE GLOBAL BURDEN OF ISCHAEMIC AND HAEMORRHAGIC STROKE IN 1990–2013: THE GBD 2013 STUDY. *Neuroepidemiology*. 2015;45(3):161-76.
3. France AVC .C'est quoi un avc ? [Internet]. [cité 6 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.franceavc.com/page/avc-infos>
4. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med*. 4 janv 2018;378(1):11-21.
5. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med*. 22 févr 2018;378(8):708-18.
6. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES). *Acta Endosc*. avr 1998;28(2):151-5.
7. Saver JL. Time is brain--quantified. *Stroke*. janv 2006;37(1):263-6.
8. Eunethta. mechanical thrombectomy devices for acute ischaemic stroke rapid rea final - _feb_2016.pdf [Internet]. [cité 10 sept 2018]. Disponible sur: https://www.eunethta.eu/wp-content/uploads/2018/01/mechanical_thrombectomy_devices_for_acute_ischaemic_stroke_rapid_rea_final_feb_2016.pdf
9. HAS. Avis de la CNEDiMTs : TREVO XP PROVUE, stent retriever - Stryker. 23 avr 2019;24.
10. HAS. Cadrage thrombectomie organisation [Internet]. [cité 5 sept 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-04/dir25/cadrage_thrombectomie_organisation.pdf
11. ESO The financial and social burden of stroke | The Burden of Stroke in Europe Report [Internet]. [cité 13 sept 2018]. Disponible sur: <http://strokeeurope.eu/index/the-burden-of-stroke-in-europe/1-8-the-financial-and-social-burden-of-stroke/>
12. HAS. Résultats des indicateurs pour l'amélioration de la qualité et la sécurité des soins Prise en charge initiale de l'accident vasculaire cérébral. 2017.
13. Santé publique France - InVS / Accueil [Internet]. [cité 17 sept 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/>

14. OMS. The Atlas of Heart Disease and Stroke [Internet]. [cité 8 sept 2018]. Disponible sur:http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_15_burden_stroke.pdf?ua=1
15. The Stroke Action Plan for Europe launched at 2nd EU Stroke Summit [Internet]. SAFE. 2018 [cité 9 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.safestroke.eu/2018/05/23/the-stroke-action-plan-for-europe-launched-at-2nd-eu-stroke-summit/>
16. Levy P, Le Pen C. L'Evaluation médico-économique : concepts et méthodes. LGM Sciences;
17. Rajsic S, Gothe H, Borba HH, Sroczynski G, Vujicic J, Toell T, et al. Economic burden of stroke: a systematic review on post-stroke care. Eur J Health Econ [Internet]. 16 juin 2018 [cité 15 sept 2018]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s10198-018-0984-0>
18. Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU, Marschall D, Emmert M, Baltzer N, Neundörfer B, et al. Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: results and national projections from a population-based stroke registry: the Erlangen Stroke Project. Stroke. mai 2006;37(5):1179-83.
19. Moustafa RR, Baron J-C. Pathophysiology of ischaemic stroke: insights from imaging, and implications for therapy and drug discovery: Pathophysiology of ischaemic stroke. Br J Pharmacol. 29 janv 2009;153(S1):S44-54.
20. Deplanque D. Physiopathologie de l'ischémie cérébrale : de la pathologie des vaisseaux aux mécanismes cellulaires.... 2005;6.
21. Degos V, Chhor V, Gressens P, Mantz J. Neuro-inflammation aiguë et stratégies neuroprotectrices. Réanimation. oct 2009;18(7):556-65.
22. Larrue V. Accidents ischémiques cérébraux. EMC - Angéiologie. janv 2007;2(1):1-10.
23. Onténiente B. Anti-caspases et lésions ischémiques : quelles perspectives thérapeutiques ? 2005;5.
24. Touzé E, Varenne O, Calvet D, Mas J-L. Causes cardiaques d'embolie cérébrale. EMC - Neurol. janv 2006;3(1):1-23.
25. Collège des Enseignants de Neurologie. Accidents vasculaire cérébraux [Internet]. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/deuxieme-cycle/accidents-vasculaires-cerebraux>
26. Sztajzel PR, Perren F. Dissections carotidiennes et vertébrales spontanées. Rev MÉDICALE SUISSE. 2017;6.
27. Cordonnier C. Lacunes et syndromes lacunaires. EMC - Neurol. janv 2008;5(1):1-9.
28. Rink C, Khanna S. Significance of Brain Tissue Oxygenation and the Arachidonic Acid Cascade in Stroke. Antioxid Redox Signal. 15 mai 2011;14(10):1889-903.
29. Artères ophtalmiques issues des carotides externes.
30. Contegal F, Osseby G-V, Menassa M, Rouaud O, Benatru I, Giroud M, et al. La relation entre hypertension artérielle et accidents vasculaires cérébraux : une équation modifiable

- The relationship between blood hypertension and stroke. A modifiable equation. M ISE AU POINT. 2005;4.
31. ASA. Smoking and the risk of stroke [Internet]. [cité 18 avr 2020]. Disponible sur: https://www.stroke.org.uk/sites/default/files/smoking_and_the_risk_of_stroke.pdf
 32. Munshi A, Babu MS, Kaul S, Rajeshwar K, Balakrishna N, Jyothy A. Association of LPL gene variant and LDL, HDL, VLDL cholesterol and triglyceride levels with ischemic stroke and its subtypes. *J Neurol Sci.* 15 juill 2012;318(1):51-4.
 33. Mukamal KJ, Ascherio A, Mittleman MA, Conigrave KM, Camargo CA, Kawachi I, et al. Alcohol and risk for ischemic stroke in men: the role of drinking patterns and usual beverage. *Ann Intern Med.* 4 janv 2005;142(1):11-9.
 34. Li Y, Yatsuya H, Iso H, Yamagishi K, Saito I, Kokubo Y, et al. Body Mass Index and Risks of Incident Ischemic Stroke Subtypes: The Japan Public Health Center-Based Prospective (JPHC) Study. *J Epidemiol.* 5 sept 2019;29(9):325-33.
 35. Béjot Y, Giroud M. Stroke in diabetic patients. /data/revues/12623636/v36sS3/S1262363610704729/ [Internet]. 4 janv 2011 [cité 18 avr 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/278563>
 36. Béjot Y, Touzé E, Jacquin A, Giroud M, Mas J-L. Épidémiologie des accidents vasculaires cérébraux. *médecine/sciences.* 1 août 2009;25(8-9):727-32.
 37. Haute Autorité de santé. Accident vasculaire cérébral : prise en charge précoce [Internet]. 2009 [cité 29 nov 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-07/avc_prise_en_charge_precoce_-_argumentaire.pdf
 38. Netgen. Imagerie de perfusion en phase aiguë de l'AVC [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2017/RMS-N-560/Imagerie-de-perfusion-en-phase-aigue-de-l-AVC>
 39. Nighoghossian N. Imagerie de la pénombre au cours de l'ischémie cérébrale : évolution des concepts... 2005;5.
 40. Riedel CH, Zimmermann P, Jensen-Kondering U, Stingle R, Deuschl G, Jansen O. The importance of size: successful recanalization by intravenous thrombolysis in acute anterior stroke depends on thrombus length. *Stroke.* juin 2011;42(6):1775-7.
 41. Saqqur M, Uchino K, Demchuk AM, Molina CA, Garami Z, Calleja S, et al. Site of arterial occlusion identified by transcranial Doppler predicts the response to intravenous thrombolysis for stroke. *Stroke.* mars 2007;38(3):948-54.
 42. Poster_Let's talk about stroke [Internet]. [cité 9 sept 2018]. Disponible sur: https://www.strokeassociation.org/idc/groups/stroke-public/@wcm/@hcm/documents/downloadable/ucm_309725.pdf
 43. HAS. Avis CNEDiMTS du 2 mai 2017 SOLITAIRE [Internet]. [cité 9 sept 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-5271_SOLITAIRE%20PLATINIUM%205271_avis%20du%202%20mai%202017_occultations.pdf

44. HAS. Avis CNEDiMTS du 4 octobre 2016 TREVO PROVUE [Internet]. [cité 9 sept 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-5069_TREVO_PROVUE%205069_4_octobre_2016_occulte.pdf
45. Cohen JE, Gomori JM, Leker RR, Eichel R, Arkadir D, Itshayek E. Preliminary experience with the use of self-expanding stent as a thrombectomy device in ischemic stroke. *Neurol Res.* mars 2011;33(2):214-9.
46. Hausegger KA, Hauser M, Kau T. Mechanical thrombectomy with stent retrievers in acute ischemic stroke. *Cardiovasc Intervent Radiol.* août 2014;37(4):863-74.
47. Lapergue B, Blanc R, Gory B, Labreuche J, Duhamel A, Marnat G. Effect of Endovascular Contact Aspiration vs Stent Retriever on Revascularization in Patients With Acute Ischemic Stroke and Large Vessel Occlusion. The ASTER Randomized Clinical Trial. *J Vasc Surg.* déc 2017;66(6):1910.
48. Jp B, Yy P, Am D, Sd Y, P K, Md H, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke [Internet]. Vol. 368, *The New England journal of medicine.* N Engl J Med; 2013 [cité 2 déc 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23390923/>
49. A Trial of Imaging Selection and Endovascular Treatment for Ischemic Stroke | NEJM [Internet]. [cité 2 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1212793>
50. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, et al. Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med.* 7 mars 2013;368(10):904-13.
51. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med.* 1 janv 2015;372(1):11-20.
52. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. *N Engl J Med.* 12 mars 2015;372(11):1019-30.
53. Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection. *N Engl J Med.* 12 mars 2015;372(11):1009-18.
54. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener H-C, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke. *N Engl J Med.* 11 juin 2015;372(24):2285-95.
55. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al. Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke. *N Engl J Med.* 11 juin 2015;372(24):2296-306.
56. Bracard S, Ducrocq X, Mas JL, Soudant M, Oppenheim C, Moulin T, et al. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2016;15(11):1138-47.

57. Martins SO, Mont'Alverne F, Rebello LC, Abud DG, Silva GS, Lima FO, et al. Thrombectomy for Stroke in the Public Health Care System of Brazil. *N Engl J Med*. 11 juin 2020;382(24):2316-26.
58. Score de Rankin modifié - Médecine d'urgence - Urgences médicales [Internet]. [cité 22 juill 2020]. Disponible sur: <https://urgences-serveur.fr/score-de-rankin-modifie,1116.html>
59. Gomis M, Dávalos A. Recanalization and Reperfusion Therapies of Acute Ischemic Stroke: What have We Learned, What are the Major Research Questions, and Where are We Headed? *Front Neurol* [Internet]. 2014 [cité 22 juill 2020];5. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2014.00226/full>
60. HAS. Rapport d'évaluation technologique- Thrombectomie mécanique des artères intracrâniennes par voie endovasculaire. 2016;85.
61. HAS. Guide méthodologique : Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS [Internet]. 2011 [cité 12 déc 2020]. Disponible sur: https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf
62. Peultier A-C, Pandya A, Sharma R, Severens JL, Redekop WK. Cost-effectiveness of Mechanical Thrombectomy More Than 6 Hours After Symptom Onset Among Patients With Acute Ischemic Stroke. *JAMA Netw Open*. 3 août 2020;3(8):e2012476.
63. Ganesalingam J, Pizzo E, Morris S, Sunderland T, Ames D, Lobotesis K. Cost-Utility Analysis of Mechanical Thrombectomy Using Stent Retrievers in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. sept 2015;46(9):2591-8.
64. Leppert MH, Campbell JD, Simpson JR, Burke JF. Cost-Effectiveness of Intra-Arterial Treatment as an Adjunct to Intravenous Tissue-Type Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. juill 2015;46(7):1870-6.
65. Health Quality Ontario. Mechanical Thrombectomy in Patients With Acute Ischemic Stroke: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2016;16(4):1-79.
66. Kunz WG, Hunink MGM, Sommer WH, Beyer SE, Meinel FG, Dorn F, et al. Cost-Effectiveness of Endovascular Stroke Therapy: A Patient Subgroup Analysis From a US Healthcare Perspective. *Stroke*. nov 2016;47(11):2797-804.
67. Aronsson M, Persson J, Blomstrand C, Wester P, Levin L-Å. Cost-effectiveness of endovascular thrombectomy in patients with acute ischemic stroke. *Neurology*. 15 mars 2016;86(11):1053-9.
68. Lobotesis K, Veltkamp R, Carpenter IH, Claxton LM, Saver JL, Hodgson R. Cost-effectiveness of stent-retriever thrombectomy in combination with IV t-PA compared with IV t-PA alone for acute ischemic stroke in the UK. *J Med Econ*. août 2016;19(8):785-94.
69. Shireman TI, Wang K, Saver JL, Goyal M, Bonafé A, Diener H-C, et al. Cost-Effectiveness of Solitaire Stent Retriever Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: Results From the SWIFT-PRIME Trial (Solitaire With the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke). *Stroke*. 2017;48(2):379-87.

70. de Andrés-Nogales F, Álvarez M, de Miquel MÁ, Segura T, Gil A, Cardona P, et al. Cost-effectiveness of mechanical thrombectomy using stent retriever after intravenous tissue plasminogen activator compared with intravenous tissue plasminogen activator alone in the treatment of acute ischaemic stroke due to large vessel occlusion in Spain. *Eur Stroke J.* sept 2017;2(3):272-84.
71. Steen Carlsson K, Andsberg G, Petersson J, Norrving B. Long-term cost-effectiveness of thrombectomy for acute ischaemic stroke in real life: An analysis based on data from the Swedish Stroke Register (Riksstroke). *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc.* 2017;12(8):802-14.
72. Achit H, Soudant M, Hosseini K, Bannay A, Epstein J, Bracard S, et al. Cost-Effectiveness of Thrombectomy in Patients With Acute Ischemic Stroke: The THRACE Randomized Controlled Trial. *Stroke.* 2017;48(10):2843-7.
73. Pan Y, Cai X, Huo X, Zhao X, Liu L, Wang Y, et al. Cost-effectiveness of mechanical thrombectomy within 6 hours of acute ischaemic stroke in China. *BMJ Open.* 22 2018;8(2):e018951.
74. Ruggeri M, Basile M, Zini A, Mangiafico S, Agostoni EC, Lobotesis K, et al. Cost-effectiveness analysis of mechanical thrombectomy with stent retriever in the treatment of acute ischemic stroke in Italy. *J Med Econ.* sept 2018;21(9):902-11.
75. Pizzo E, Dumba M, Lobotesis K. Cost-utility analysis of mechanical thrombectomy between 6 and 24 hours in acute ischemic stroke. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc.* 2020;15(1):75-84.
76. Koto PS, Hu SX, Virani K, Simpkin WL, Christian CA, Cao H, et al. A Cost-Utility Analysis of Endovascular Thrombectomy in a Real-World Setting. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol.* 7 oct 2019;1-11.
77. Heggie R, Wu O, White P, Ford GA, Wardlaw J, Brown MM, et al. Mechanical thrombectomy in patients with acute ischemic stroke: A cost-effectiveness and value of implementation analysis. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc.* oct 2020;15(8):881-98.
78. Barral M, Armoiry X, Boudour S, Aulagner G, Schott A-M, Turjman F, et al. Cost-effectiveness of stent-retriever thrombectomy in large vessel occlusion strokes of the anterior circulation: Analysis from the French societal perspective. *Rev Neurol (Paris).* mars 2020;176(3):180-8.
79. Khunte M, Wu X, Payabvash S, Zhu C, Matouk C, Schindler J, et al. Cost-effectiveness of endovascular thrombectomy in patients with acute stroke and M2 occlusion. *J Neurointerventional Surg.* 19 oct 2020;
80. Kunz WG, Hunink MG, Dimitriadis K, Huber T, Dorn F, Meinel FG, et al. Cost-effectiveness of Endovascular Therapy for Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review of the Impact of Patient Age. *Radiology.* 2018;288(2):518-26.
81. Dorman PJ, Waddell F, Slattery J, Dennis M, Sandercock P. Is the EuroQol a valid measure of health-related quality of life after stroke? *Stroke.* oct 1997;28(10):1876-82.
82. Mittmann N, Seung SJ, Hill MD, Phillips SJ, Hachinski V, Coté R, et al. Impact of disability status on ischemic stroke costs in Canada in the first year. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol.* nov 2012;39(6):793-800.

83. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DWJ, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet Lond Engl*. 23 avr 2016;387(10029):1723-31.
84. Ghatnekar O. The burden of stroke in Sweden. :58.
85. Earnshaw Stephanie R., Jackson Dan, Farkouh Ray, Schwamm Lee. Cost-Effectiveness of Patient Selection Using Penumbra-Based MRI for Intravenous Thrombolysis. *Stroke*. 1 mai 2009;40(5):1710-20.
86. Rivero-Arias O, Ouellet M, Gray A, Wolstenholme J, Rothwell PM, Luengo-Fernandez R. Mapping the modified Rankin scale (mRS) measurement into the generic EuroQol (EQ-5D) health outcome. *Med Decis Mak Int J Soc Med Decis Mak*. juin 2010;30(3):341-54.
87. Unit Costs of Health and Social Care 2014 | PSSRU [Internet]. [cité 7 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.pssru.ac.uk/project-pages/unit-costs/unit-costs-2014/>
88. Holmes M, Davis S, Simpson E. Alteplase for the treatment of acute ischaemic stroke: a NICE single technology appraisal; an evidence review group perspective. *Pharmacoeconomics*. mars 2015;33(3):225-33.
89. Sturm JW, Osborne RH, Dewey HM, Donnan GA, Macdonell RAL, Thrift AG. Brief comprehensive quality of life assessment after stroke: the assessment of quality of life instrument in the north East melbourne stroke incidence study (NEMESIS). *Stroke*. déc 2002;33(12):2888-94.
90. Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L, Keshtkaran M, Hong K-S, Kleinig TJ, et al. Endovascular Thrombectomy for Ischemic Stroke Increases Disability-Free Survival, Quality of Life, and Life Expectancy and Reduces Cost. *Front Neurol*. 14 déc 2017;8:657.
91. Tan Tanny SP, Busija L, Liew D, Teo S, Davis SM, Yan B. Cost-Effectiveness of Thrombolysis Within 4.5 Hours of Acute Ischemic Stroke: Experience From Australian Stroke Center. *Stroke*. 1 août 2013;44(8):2269-74.
92. Gloede TD, Halbach SM, Thrift AG, Dewey HM, Pfaff H, Cadilhac DA. Long-Term Costs of Stroke Using 10-Year Longitudinal Data From the North East Melbourne Stroke Incidence Study. *Stroke*. nov 2014;45(11):3389-94.
93. Mocco J, Zaidat Osama O., von Kummer Rüdiger, Yoo Albert J., Gupta Rishi, Lopes Demetrius, et al. Aspiration Thrombectomy After Intravenous Alteplase Versus Intravenous Alteplase Alone. *Stroke*. 1 sept 2016;47(9):2331-8.
94. Muir KW, Ford GA, Messow C-M, Ford I, Murray A, Clifton A, et al. Endovascular therapy for acute ischaemic stroke: the Pragmatic Ischaemic Stroke Thrombectomy Evaluation (PISTE) randomised, controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1 janv 2017;88(1):38-44.
95. Khoury NN, Darsaut TE, Ghostine J, Deschaintre Y, Daneault N, Durocher A, et al. Endovascular thrombectomy and medical therapy versus medical therapy alone in acute stroke: A randomized care trial. *J Neuroradiol*. 1 juin 2017;44(3):198-202.

96. Lee S, Anglade MW, Pham D, Pisacane R, Kluger J, Coleman CI. Cost-Effectiveness of Rivaroxaban Compared to Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 15 sept 2012;110(6):845-51.
97. Wang Y-L, Pan Y-S, Zhao X-Q, Wang D, Johnston SC, Liu L-P, et al. Recurrent Stroke was Associated with Poor Quality of Life in Patients with Transient Ischemic Attack or Minor Stroke: Finding from the CHANCE Trial. *CNS Neurosci Ther*. 1 déc 2014;20(12):1029-35.
98. The China National Stroke Registry for Patients with Acute Cerebrovascular Events: Design, Rationale, and Baseline Patient Characteristics - Yongjun Wang, Liying Cui, Xunming Ji, Qiang Dong, Jinsheng Zeng, Yilong Wang, Yong Zhou, Xingquan Zhao, Chunxue Wang, Liping Liu, Mai N. Nguyen-Huynh, S. Claiborne Johnston, Lawrence Wong, Hao Li, , 2011 [Internet]. [cité 8 déc 2020]. Disponible sur: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1111/j.1747-4949.2011.00584.x>
99. Endovascular therapy for Acute ischemic Stroke Trial (EAST): study protocol for a prospective, multicentre control trial in China | *Stroke and Vascular Neurology* [Internet]. [cité 8 déc 2020]. Disponible sur: <https://svn.bmj.com/content/1/2/44>
100. Miao Z, Huo X, Gao F, Liao X, Wang C, Peng Y, et al. Endovascular therapy for Acute ischemic Stroke Trial (EAST): study protocol for a prospective, multicentre control trial in China. *Stroke Vasc Neurol* [Internet]. 1 juin 2016 [cité 8 déc 2020];1(2). Disponible sur: <https://svn.bmj.com/content/1/2/44>
101. Liao X-L, Wang C-X, Wang Y-L, Wang C-J, Zhao X-Q, Zhang L-Q, et al. Implementation and Outcome of Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 h After Acute Stroke in Chinese Patients. *CNS Neurosci Ther*. 2013;19(1):43-7.
102. School of Health and Related Research (ScHARR), the University of Sheffield. Alteplase for the treatment of acute ischaemic stroke (review of technology appraisal 122) [Internet]. 2012 [cité 9 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta264/documents/stroke-acute-ischaemic-alteplase-review-of-ta122-evidence-review-group-report2>
103. Sandercock P, Berge E, Dennis M, Forbes J, Hand P, Kwan J, et al. A systematic review of the effectiveness, cost-effectiveness and barriers to implementation of thrombolytic and neuroprotective therapy for acute ischaemic stroke in the NHS. *Health Technol Assess Winch Engl*. 2002;6(26):1-112.
104. Chaisinanunkul Napasri, Adeoye Opeolu, Lewis Roger J., Grotta James C., Broderick Joseph, Jovin Tudor G., et al. Adopting a Patient-Centered Approach to Primary Outcome Analysis of Acute Stroke Trials Using a Utility-Weighted Modified Rankin Scale. *Stroke*. 1 août 2015;46(8):2238-43.
105. Simpson et al. Observed Cost and Variations in Short Term Cost-Effectiveness of Therapy for Ischemic Stroke in Interventional Management of Stroke (IMS) III [Internet]. 2017 [cité 10 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/JAHA.116.004513>
106. Gage BF, Cardinalli AB, Owens DK. Cost-Effectiveness of Preference-Based Antithrombotic Therapy for Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation [Internet]. 1998 [cité 10 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/01.STR.29.6.1083>

107. The cost-effectiveness of telestroke in the Pacific Northwest region of the USA - Richard E Nelson, Nicholas Okon, Alexandra C Lesko, Jennifer J Majersik, Archit Bhatt, Elizabeth Baraban, 2016 [Internet]. [cité 10 déc 2020]. Disponible sur: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1357633X15613920>
108. Jackson D, Earnshaw SR, Farkouh R, Schwamm L. Cost-Effectiveness of CT Perfusion for Selecting Patients for Intravenous Thrombolysis: A US Hospital Perspective. *Am J Neuroradiol.* 1 oct 2010;31(9):1669-74.
109. Fagan SC, Morgenstern LB, Petitta A, Ward RE, Tilley BC, Marler JR, et al. Cost-effectiveness of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Neurology.* 1 avr 1998;50(4):883-90.
110. 2015 | CMS [Internet]. [cité 10 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.cms.gov/Medicare/Medicare-Fee-for-Service-Payment/PhysicianFeeSched/PFS-Relative-Value-Files-Items/RVU15C>
111. Joo H, Wang G, George MG. Age-specific Cost Effectiveness of Using Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Treating Acute Ischemic Stroke. *Am J Prev Med.* 1 déc 2017;53(6):S205-12.
112. Pennlert J, Eriksson M, Carlberg B, Wiklund P-G. Long-term risk and predictors of recurrent stroke beyond the acute phase. *Stroke.* juin 2014;45(6):1839-41.
113. Arias E. United States Life Tables, 2011. *Natl Vital Stat Rep Cent Dis Control Prev Natl Cent Health Stat Natl Vital Stat Syst.* 22 sept 2015;64(11):1-63.
114. Slot KB, Berge E, Sandercock P, Lewis SC, Dorman P, Dennis M, et al. Causes of death by level of dependency at 6 months after ischemic stroke in 3 large cohorts. *Stroke.* mai 2009;40(5):1585-9.
115. Dawson J, Lees JS, Chang T-P, Walters MR, Ali M, Davis SM, et al. Association between disability measures and healthcare costs after initial treatment for acute stroke. *Stroke.* juin 2007;38(6):1893-8.
116. Chambers MG, Koch P, Hutton J. Development of a decision-analytic model of stroke care in the United States and Europe. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* avr 2002;5(2):82-97.
117. Stroke Foundation : National Stroke Audit. National Acute Stroke Services Report. 2019.
118. Australian Institute of Health and Welfare 2019. Cardiovascular Disease. Heart, stroke and vascular disease. Cat. No. 83. Canberra, Australia.
119. Lima FO, Furie KL, Silva GS, Lev MH, Camargo ECS, Singhal AB, et al. Prognosis of untreated strokes due to anterior circulation proximal intracranial arterial occlusions detected by use of computed tomography angiography. *JAMA Neurol.* févr 2014;71(2):151-7.
120. Stroke foundation. National Stroke Audit - Acute Services report 2019. Melbourne, Australia.

121. Stroke care units — Stroke Foundation - Australia [Internet]. [cité 29 juill 2020]. Disponible sur: <https://strokefoundation.org.au/About-Stroke/Learn/Treatment-for-stroke/Stroke-Care-Units>
122. Gardiner FW, Bishop L, Santos AD, Sharma P, Easton D, Quinlan F, et al. Aeromedical Retrieval for Stroke in Australia. *Cerebrovasc Dis.* 2020;49(3):334-40.
123. Stroke Foundation No Postcode Untouched 2017. Melbourne Australia.
124. Sennfält S, Ullberg T. Informal caregivers in stroke: Life impact, support, and psychological well-being—A Swedish Stroke Register (Riksstroke) study. *Int J Stroke.* 1 févr 2020;15(2):197-205.
125. Dewey HM, Thrift AG, Mihalopoulos C, Carter R, Macdonell R a. L, McNeil JJ, et al. Informal care for stroke survivors: results from the North East Melbourne Stroke Incidence Study (NEMESIS). *Stroke.* avr 2002;33(4):1028-33.
126. Nimita Arora, et al. Cost-effectiveness of mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: an Australian payer perspective: *Journal of Medical Economics: Vol 21, No 8* [Internet]. [cité 30 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13696998.2018.1474746>
127. Haute Autorité de santé. Choix méthodologiques pour l'analyse de l'impact budgétaire à la HAS. 2016;102.
128. Australian Institute of Health and Welfare. Australia's health series-chapter-3-7-no-AUS 221 [Internet]. 2018 [cité 27 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.aihw.gov.au/getmedia/56bb591f-6c56-4397-b928-8de6872e2cdd/aihw-aus-221-chapter-3-7.pdf.aspx>
129. D'Anna L, Gigli G, Gregoraci G, Canal G, Giopato F, Janes F, et al. Identification of Stroke Etiology May Contribute to Improve the Outcome in Dedicated Units. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc.* 10 févr 2015;24.
130. Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection. *N Engl J Med.* 12 mars 2015;372(11):1009-18.
131. Baeten SA, van Exel NJA, Dirks M, Koopmanschap MA, Dippel DW, Niessen LW. Lifetime health effects and medical costs of integrated stroke services - a non-randomized controlled cluster-trial based life table approach. *Cost Eff Resour Alloc.* 2010;8(1):21.
132. MSAC application 1428.
133. Deaths, Year of occurrence, Age at death, Age-specific death rates, Sex, States, Territories and Australia [Internet]. [cité 20 sept 2021]. Disponible sur: https://stat.data.abs.gov.au/Index.aspx?DataSetCode=DEATHS_AGESPECIFIC_OCCURRENCEYEAR
134. Hong K-S, Saver JL. Years of disability-adjusted life gained as a result of thrombolytic therapy for acute ischemic stroke. *Stroke.* mars 2010;41(3):471-7.
135. Deloitte Access Economics. The economic impact of stroke in Australia, 2020. 2020;90.

136. Kothari RU, Pancioli A, Liu T, Brott T, Broderick J. Cincinnati Prehospital Stroke Scale: reproducibility and validity. *Ann Emerg Med.* avr 1999;33(4):373-8.
137. Chelsea S. Kidwell, Sidney Starkman, Marc Eckstein, Kimberly Weems, Jeffrey L. Saver. Identifying stroke in the field. Prospective validation of the Los Angeles prehospital stroke screen (LAPSS). - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10625718>
138. NIH Stroke Scale/Score (NIHSS) [Internet]. MDCalc. [cité 22 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.mdcalc.com/nih-stroke-scale-score-nihss>

Annexe 1

Tableau 50 : Echelle de Cincinnati (136)

Demander au patient de sourire en montrant ses dents	Normal : Les deux côtés du visage se déplacent de la même manière Anormal : Un côté du visage ne bouge pas aussi bien que l'autre
Demander au patient de fermer les yeux et tendre les deux bras pendant 10 secondes	Normal : les deux bras bougent de la même façon, ou les deux bras ne bougent pas du tout Anormal : Un bras ne bouge pas, ou bien un bras dérive vers le bas par rapport à l'autre
Demander au patient de répéter "Le ciel est bleu à Cincinnati"	Normal : Le patient prononce les mots correctement sans les déformer Anormal : Le patient insulte, prononce des mots incorrects ou est incapable de parler

Tableau 51 : Echelle de Los Angeles (137)

Critères d'éligibilité	Oui	Non	Inconnu
Age de plus de 45 ans			
Aucune histoire antérieure de convulsions			
début des symptômes neurologiques Depuis moins de 24h			
Avant l'incident le patient pouvait se déplacer et n'était pas alité			
Glycémie entre 3,0 mmol/L et 20 mmol/L			

Évaluation physique : asymétrie dans au moins l'un des 3 examens ci-dessous	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-----------------------------------------------------------------------------	--------------------------	--------------------------

Évaluation physique	normal	côté droit	côté gauche
Sourires / grimaces faciales	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Déviation labiale	<input type="checkbox"/> Déviation labiale
Force de résistance des mains	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> poigne faible <input type="checkbox"/> absence de poigne	<input type="checkbox"/> poigne faible <input type="checkbox"/> absence de poigne
Bras tendus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> s'affaisse <input type="checkbox"/> tombe rapidement	<input type="checkbox"/> s'affaisse <input type="checkbox"/> tombe rapidement

Tableau 52 : Index de Barthel

Alimentation	Indépendant. Capable de se servir des instruments nécessaires. Prend ses repas en un temps raisonnable -10 A besoin d'aide par exemple pour couper -5 Dépendance -0
Continence urinaire	Continence -10 Fuites occasionnelles -5 Incontinence ou prise en charge personnelle si sonde vésicale à demeure -0
Continence rectale	Continence. Capable de s'administrer un lavement ou un suppositoire -10 Accidents occasionnels. A besoin d'aide pour un lavement ou un suppositoire si nécessaire -5 Incontinence -0
Usage des W.C	Autonome. Se sert seul du papier hygiénique, de la chasse d'eau -10 Intervention d'une tierce personne -5 Dépendance totale -0
Soins personnels	Possibles sans aide -5 Dépendance totale -0
Bain	Possible sans aide -5 Dépendance totale -0
Habillage	Indépendance (pour boutonner un bouton, fermer une fermeture éclair, lacer ses lacets, mettre des bretelles -10 A besoin d'aide, mais le patient fait la moitié de la tâche en un temps correcte -5 Dépendance complète -0
Transfert du lit au fauteuil	Indépendance y compris pour faire fonctionner un fauteuil roulant -15 Peut s'asseoir mais doit être installé -10 Capable de s'asseoir mais nécessite une aide maximale pour le transfert -5 Incapacité totale -0
Déplacement	Marche avec soutien ou pas pour plus de 50 mètres -15 Marche avec aide pour 50 mètres -10 Indépendant pour faire 50 mètres en fauteuil roulant -5 Dépendance complète -0
Escaliers	Indépendant, peut se servir de cannes -10 A besoin d'aide ou de surveillance -5 Incapacité totale -0

Tableau 53 : National Institute of Health Stroke Score(138)

Vigilance	Vigilance normale, réactions vives.	0
	Trouble léger de la vigilance : obnubilation, éveil plus ou moins adapté aux stimulations environnantes.	1
	Coma ; réactions adaptées aux stimulations nociceptives	2
	Coma grave : réponse séreotypée ou aucune réponse motrice	3
Questions (mois et âge)	2 réponses correctes	0
	1 réponse correcte	1
	0 réponse correcte	2
Occulo-motricité	Normale	0
	Paralysie partielle	1
	Déviation forcée du regard ou paralysie incomplète non surmontée par les réflexes occulo-céphaliques	2
Champs visuels	Normal	0
	Hémianopsie partielle	1
	Hémianopsie complète	2
	Hémianopsie bi-latérale ou cécité corticale	3
Paralysie faciale	Absente	0
	Mineure (effacement du sillon naso-génien asymétrie du sourire)	1
	Hémiface inférieur	2
	Hémiface complète	3
Motricité membre supérieur gauche	Pas de chute	0
	Chute avant délai mais le membre ne retombe pas sur le support	1
	Chute avant délai sur le support	2
	Absence de mouvement contre pesanteur	3
	Absence de mouvement	4
Motricité membre supérieur droit	Pas de chute	0
	Chute avant délai mais le membre ne retombe pas sur le support	1
	Chute avant délai sur le support	2
	Absence de mouvement contre pesanteur	3
	Absence de mouvement	4
	Pas de chute	0
	Chute avant délai mais le membre ne retombe pas sur le support	1

Motricité membre inférieur gauche	Chute avant délai sur le support	2
	Absence de mouvement contre pesanteur	3
	Absence de mouvement	4
Motricité membre inférieur droit	Pas de chute	0
	Chute avant délai mais le membre ne retombe pas sur le support	1
	Chute avant délai sur le support	2
	Absence de mouvement contre pesanteur	3
	Absence de mouvement	4
Ataxie	Absente	0
	Sur un membre	1
	Sur deux membres	2
Sensibilité	Normale	0
	Hypoesthésie minime à modérée	1
	Hypoesthésie sévère à anesthésie	2
Langage	Normal	0
	Aphasie légère à modérée	1
	Aphasie sévère	2
	Mutisme, aphasie globale	3
Articulation	Normale	0
	Dysarthrie légère à modérée	1
	Discours incompréhensible ou anarthrie	2
Attention sensorielle	Absente	0
	Héminégligence partielle ou extinction d'une modalité sensorielle	1
	Héminégligence complète ou extinction de plusieurs modalités sensorielles	2
Score total		

Tableau 54 : Score d'indépendance fonctionnelle (mRS) (58)

mRS	Caractéristiques	
0	Pas de symptômes	
1	Pas ou peu de symptômes / absence de déficit neurologique : patient capable de mener à bien toutes les activités habituelles	Succès : indépendance
2	Déficit neurologique mineur : restriction de certaines activités mais patient autonome	du patient

3	Déficit neurologique modéré : patient à besoin d'une aide partielle mais il est capable de marcher seul	Echec: dépendance du patient
4	Déficit neurologique modéré mais nécessitant une assistance : marche impossible sans assistance	
5	Déficit neurologique sévère : patient grabataire et incontinent	
6	Décès	

Tableau 55 : TICI score (59)

TICI	Caractéristiques
0	Absence de perfusion
1	Perfusion minimale
2	Perfusion partielle
2a	Seul le remplissage partiel (2/3) de la totalité du territoire vasculaire est visualisé
2b	Le remplissage complet de tout le territoire vasculaire attendu est visualisé, mais le remplissage est plus lent que la normale
3	Perfusion complète

Annexe 2



Contre-indications de l'altéplase retenues dans l'AMM de l'ACTILYSE®

« Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Comme tous les agents thrombolytiques, ACTILYSE® est contre-indiqué dans tous les cas associés à un risque hémorragique élevé :

- trouble hémorragique significatif actuel ou au cours des 6 derniers mois
- diathèse hémorragique connue
- traitement concomitant par des anticoagulants oraux (par exemple warfarine)
- hémorragie sévère ou potentiellement dangereuse, manifeste ou récente
- antécédents ou suspicion d'hémorragie intracrânienne
- suspicion d'hémorragie sous-arachnoïdienne ou antécédents d'hémorragie sous-arachnoïdienne liée à un anévrisme
- antécédents de lésion sévère du système nerveux central (par exemple néoplasie, anévrisme, intervention chirurgicale intracérébrale ou intrarachidienne)
- massage cardiaque externe traumatique récent (moins de 10 jours), accouchement, ponction récente d'un vaisseau non accessible à la compression (par exemple, ponction de la veine sous-clavière ou jugulaire)
- hypertension artérielle sévère non contrôlée
- endocardite bactérienne, péricardite
- pancréatite aiguë
- ulcères gastro-intestinaux documentés au cours des 3 derniers mois, varices œsophagiennes, anévrisme artériel, malformations artérielles ou veineuses
- néoplasie majorant le risque hémorragique
- hépatopathie sévère, y compris insuffisance hépatique, cirrhose, hypertension portale (varices œsophagiennes) et hépatite évolutive
- intervention chirurgicale ou traumatismes importants au cours des 3 derniers mois.

Dans l'indication d'accident vasculaire cérébral ischémique à la phase aiguë les contre-indications complémentaires sont :

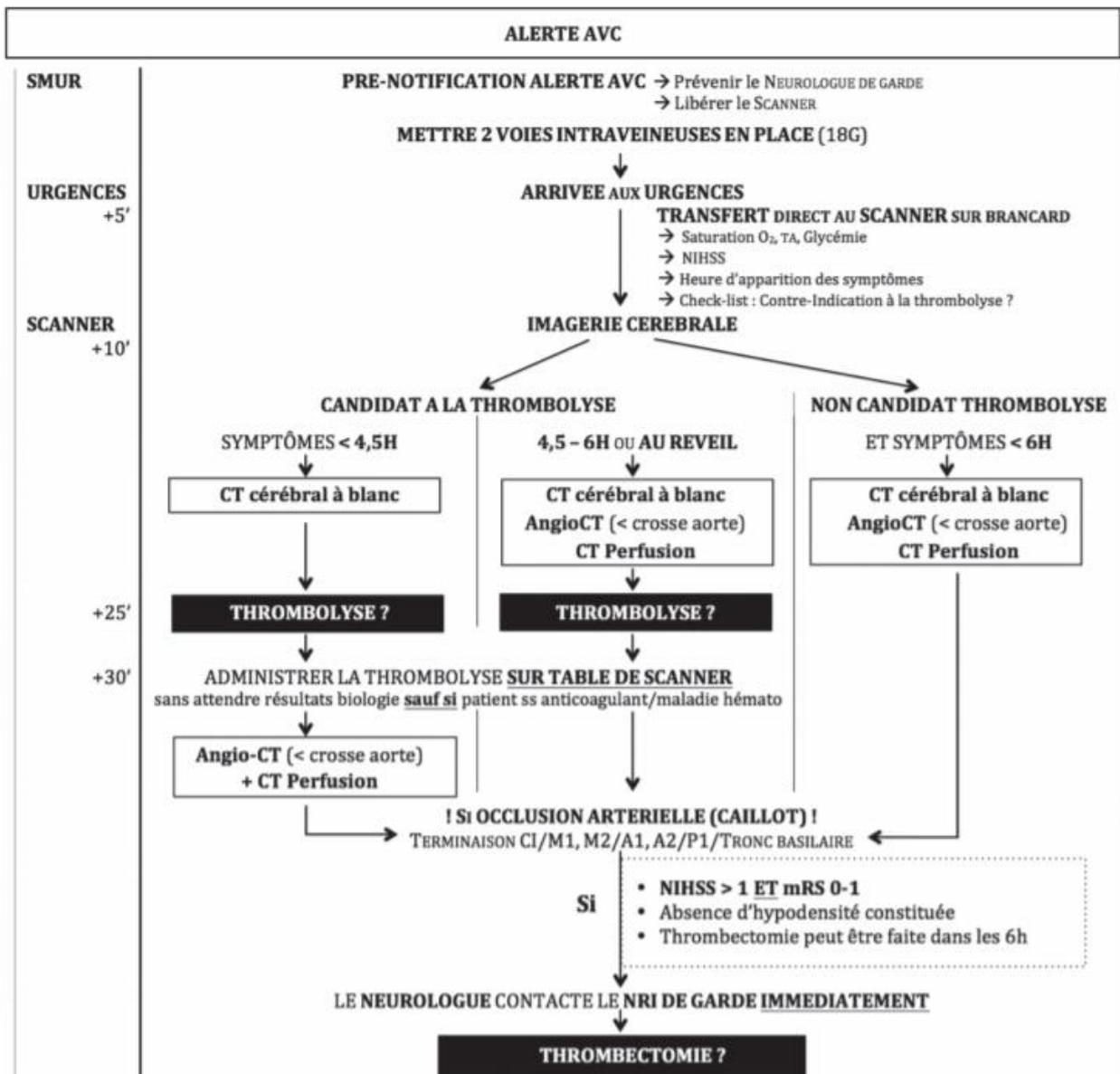
- symptômes d'accident vasculaire cérébral ischémique apparus plus de 3 heures avant l'initiation du traitement ou dont l'heure d'apparition est inconnue
- déficit neurologique mineur ou symptômes s'améliorant rapidement avant l'initiation du traitement
- accident vasculaire cérébral jugé sévère cliniquement (par exemple NIHSS > 25) et/ou par imagerie
- crise convulsive au début de l'accident vasculaire cérébral
- signes d'hémorragie intracrânienne (HIC) au scanner
- symptômes suggérant une hémorragie sous-arachnoïdienne, même en l'absence d'anomalie au scanner
- administration d'héparine au cours des 48 heures précédentes avec un temps de thromboplastine dépassant la limite supérieure de la normale
- patient diabétique présentant des antécédents d'accident vasculaire cérébral
- antécédent d'accident vasculaire cérébral au cours des 3 derniers mois
- plaquettes inférieures à 100 000/mm³
- pression artérielle systolique > 185 mmHg ou pression artérielle diastolique > 110 mmHg, ou traitement d'attaque (par voie intraveineuse) nécessaire pour réduire la pression artérielle à ces valeurs seuils
- glycémie inférieure à 50 ou supérieure à 400 mg/dl.

Utilisation chez l'enfant, l'adolescent et le patient âgé

ACTILYSE® n'est pas indiqué pour le traitement de l'accident vasculaire cérébral à la phase aiguë chez les patients de moins de 18 ans ou de plus de 80 ans. »¹

¹ La plupart des patients inclus dans les essais contrôlés randomisés étaient âgés de 18 à 80 ans.

Annexe 3



Annexe 4

Tableau 56 : Perte de productivité due à la diminution de l'emploi par âge en Australie (2020)

Groupes	Coûts (millions de dollars australiens)
15 – 44	305,3
45 – 54	503,0
55 – 59	384,2
60 – 64	373,5
65 - 69	117,7
70 - 74	84,8
TOTAL	1 768,5

Source: Deloitte Access Economics 2020 (69)

Tableau 57 : Perte de productivité due à l'absentéisme par âge en Australie (2020)

Groupes	Coûts (millions de dollars australiens)
15 – 44	84,2
45 – 54	134,5
55 – 59	103,1
60 – 64	104,4
65 - 69	34,8
70 - 74	24,9
TOTAL	485,9

Source: Deloitte Access Economics 2020 (69)

Tableau 58 : Perte de productivité liée au présentéisme par âge en Australie (2020)

Groupes	Coûts (millions de dollars australiens)
15 – 44	29,1
45 – 54	47,9
55 – 59	36,6
60 – 64	35,6
65 - 69	11,2
70 - 74	8,1
TOTAL	168,5

Source: Deloitte Access Economics 2020 (69)

Tableau 59 : Perte de productivité liée aux décès prématurés par âge en Australie (2020)

Groupes	Coûts (millions de dollars australiens)
15 – 44	125,5
45 – 54	152,4
55 – 59	99,1
60 – 64	45,0
65 - 69	32,5
70 - 74	10,3
TOTAL	464,8

Source: Deloitte Access Economics 2020 (69)

Tableau 60 : Perte de productivité due à la continuité des soins assurés par les proches

Groupes	Coûts (millions de dollars australiens)
0 – 44	40,5
45 – 54	54,0
55 – 59	46,8
60 – 64	66,1
65 - 69	87,5
70 - 74	103,5
75 - 79	105,3
80 - 84	103,2
85+	124,1
TOTAL	730,9

Source: Deloitte Access Economics 2020 (69)

Annexe 5

Figure 28: Caractéristiques des patients EXTEND IA à l'inclusion

Characteristic	Alteplase-Only Group (N=35)	Endovascular-Therapy Group (N=35)
Age — yr	70.2±11.8	68.6±12.3
Male sex — no. (%)	17 (49)	17 (49)
Median NIHSS score (IQR)†	13 (9–19)	17 (13–20)
Clinical history — no. (%)		
Atrial fibrillation	11 (31)	12 (34)
Hypertension	23 (66)	21 (60)
Diabetes	8 (23)	2 (6)
Smoking	15 (43)	12 (34)
Serum glucose — mmol/liter	7.6±3.6	7.1±2.5
Cause of stroke — no. (%)		
Cardioembolic occlusion	14 (40)	23 (66)
Large-artery occlusion	13 (37)	7 (20)
Undetermined or other	8 (23)	5 (14)
Median time from stroke onset to hospital arrival (IQR) — min	80 (56–115)	78 (54–112)
Median time from stroke onset to initiation of alteplase (IQR) — min	145 (105–180)	127 (93–162)
Site of vessel occlusion — no. (%)		
Internal carotid artery	11 (31)	11 (31)
Middle cerebral artery		
First segment	18 (51)	20 (57)
Second segment	6 (17)	4 (11)
Ischemic core volume at initial imaging — ml‡		
Mean	19.6±17.4	18.9±18.5
Median (IQR)	18 (4–29)	12 (4–32)
Perfusion-lesion volume at initial imaging — ml§		
Mean	116±48	105±39
Median (IQR)	115 (72–158)	106 (76–137)

* Plus-minus values are means ±SD. There were no significant differences between the two groups. To convert the values for glucose to milligrams per deciliter, divide by 0.05551. IQR denotes interquartile range.

† Scores on the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) range from 0 (normal) to 42 (death), with lower scores indicating less severe stroke.

‡ Irreversibly injured brain (ischemic core) was defined as cerebral blood flow of less than 30% of that in normal tissue.

§ To identify brain tissue at risk for infarction, a perfusion lesion was defined as one with a time to maximum (Tmax) delay of more than 6 seconds on computed tomographic perfusion imaging.

One-way sensitivity analysis

Base case BIA \$ -31 017 098

Parameter description	Lower bound	Upper Bound	Difference
mean_age_MT_IVT	\$ -39 960 847	\$ -20 966 170	\$ 18 994 677
cost_MT_acute_mRS1	\$ -35 301 408	\$ -26 732 788	\$ 8 568 620
cost_MT_acute_mRS0	\$ -35 226 608	\$ -26 807 589	\$ 8 419 019
cost_IVT_acute_mRS6	\$ -27 661 944	\$ -34 372 252	\$ 6 710 308
cost_MT_acute_mRS2	\$ -34 351 976	\$ -27 682 220	\$ 6 669 756
Acute_care_cost_mRS6_no_IVT	\$ -27 752 951	\$ -34 281 245	\$ 6 528 294
cost_IVT_acute_mRS0	\$ -27 880 825	\$ -34 153 371	\$ 6 272 546
cost_IVT_acute_mRS4	\$ -28 175 414	\$ -33 858 783	\$ 5 683 369
cost_MT_acute_mRS3	\$ -33 590 733	\$ -28 443 464	\$ 5 147 269
cost_IVT_acute_mRS1	\$ -28 957 779	\$ -33 076 417	\$ 4 118 638
cost_IVT_acute_mRS2	\$ -28 975 073	\$ -33 059 123	\$ 4 084 050
cost_IVT_acute_mRS5	\$ -29 126 692	\$ -32 907 505	\$ 3 780 813
cost_IVT_acute_mRS3	\$ -29 173 208	\$ -32 860 989	\$ 3 687 781
cost_long_mRS4	\$ -29 281 391	\$ -32 752 806	\$ 3 471 415
cost_long_mRS5	\$ -29 505 214	\$ -32 528 983	\$ 3 023 769
cost_MT_acute_mRS6	\$ -32 358 138	\$ -29 676 059	\$ 2 682 079
HR_mRS5	\$ -32 289 089	\$ -29 944 683	\$ 2 344 405
HR_mRS4	\$ -32 074 919	\$ -30 083 198	\$ 1 991 721
cost_mid_mRS5	\$ -30 420 350	\$ -31 613 847	\$ 1 193 497
cost_mid_mRS4	\$ -30 424 042	\$ -31 610 155	\$ 1 186 113
cost_MT_acute_mRS4	\$ -31 485 161	\$ -30 549 036	\$ 936 125
cost_mid_mRS1	\$ -31 462 451	\$ -30 571 745	\$ 890 706
cost_mid_mRS2	\$ -31 351 229	\$ -30 682 968	\$ 668 261
cost_long_mRS1	\$ -31 287 597	\$ -30 746 599	\$ 540 998
cost_mid_mRS3	\$ -31 275 307	\$ -30 758 889	\$ 516 418
Acute_care_cost_mRS4_no_IVT	\$ -30 765 649	\$ -31 268 547	\$ 502 898
cost_mid_mRS0	\$ -31 221 465	\$ -30 812 732	\$ 408 733
p_mrS5_si_mRS4	\$ -30 821 463	\$ -31 212 734	\$ 391 271
cost_long_mRS2	\$ -31 210 514	\$ -30 823 683	\$ 386 831
rec_mRS1_12_months	\$ -31 194 277	\$ -30 842 202	\$ 352 076
Acute_care_cost_mRS3_no_IVT	\$ -30 841 155	\$ -31 193 041	\$ 351 886
Acute_care_cost_mRS5_no_IVT	\$ -30 846 121	\$ -31 188 076	\$ 341 955
cost_long_mRS0	\$ -31 174 416	\$ -30 859 781	\$ 314 635
rec_mRS1_3to12_months	\$ -31 171 006	\$ -30 864 260	\$ 306 746
pdécès_rec_5	\$ -30 869 366	\$ -31 164 831	\$ 295 465
rec_mRS4_3to12_months	\$ -30 898 612	\$ -31 134 756	\$ 236 143
cost_long_mRS3	\$ -31 134 343	\$ -30 899 854	\$ 234 489
rec_mRS4_12_months	\$ -30 902 907	\$ -31 129 856	\$ 226 949
rec_mRS2_12_months	\$ -31 117 125	\$ -30 918 317	\$ 198 807
rec_mRS2_3to12_months	\$ -31 112 322	\$ -30 922 540	\$ 189 782
HR_mRS1	\$ -30 922 873	\$ -31 107 617	\$ 184 744
HR_mRS2	\$ -30 928 698	\$ -31 100 694	\$ 171 997
rec_mRS0_12_months	\$ -31 101 516	\$ -30 933 770	\$ 167 746
rec_mRS5_12_months	\$ -30 942 400	\$ -31 090 795	\$ 148 395
rec_mRS0_3to12months	\$ -31 090 257	\$ -30 944 447	\$ 145 809
rec_mRS5_3to12_months	\$ -30 947 605	\$ -31 086 088	\$ 138 483
HR_mRS3	\$ -30 955 855	\$ -31 073 926	\$ 118 071
p_mrS5_si_mRS1	\$ -31 071 018	\$ -30 963 178	\$ 107 839
p_mrS4_si_mRS1	\$ -31 068 686	\$ -30 965 511	\$ 103 175
HR_mRS0	\$ -30 966 436	\$ -31 065 714	\$ 99 278
p_mrS5_si_mRS2	\$ -31 058 674	\$ -30 975 522	\$ 83 152
p_mrS4_si_mRS2	\$ -31 057 220	\$ -30 976 977	\$ 80 243
p_mrS5_si_mRS3	\$ -31 056 578	\$ -30 977 618	\$ 78 960
p_mrS4_si_mRS3	\$ -31 055 627	\$ -30 978 569	\$ 77 058
rec_mRS3_3to12_months	\$ -31 045 195	\$ -30 989 206	\$ 55 989
p_mrS2_si_mRS1	\$ -31 043 467	\$ -30 990 729	\$ 52 739
p_mrS3_si_mRS1	\$ -31 041 934	\$ -30 992 262	\$ 49 672
p_mrS5_si_mRS0	\$ -31 040 717	\$ -30 993 480	\$ 47 237
rec_rec_mRS0	\$ -30 994 060	\$ -31 040 259	\$ 46 199
p_mrS4_si_mRS0	\$ -31 040 178	\$ -30 994 019	\$ 46 159
p_mrS3_si_mRS2	\$ -31 035 979	\$ -30 998 217	\$ 37 762
rec_mRS3_12_months	\$ -31 034 612	\$ -30 999 715	\$ 34 897
p_mrS2_si_mRS0	\$ -31 029 059	\$ -31 005 137	\$ 23 922
p_mrS3_si_mRS0	\$ -31 027 634	\$ -31 006 563	\$ 21 071
p_mrS1_si_mRS0	\$ -31 027 457	\$ -31 006 740	\$ 20 717
rec_rec_mRS1	\$ -31 024 136	\$ -31 010 034	\$ 14 103
rec_rec_mRS2	\$ -31 023 067	\$ -31 011 109	\$ 11 958
pdécès_rec_0	\$ -31 011 261	\$ -31 022 936	\$ 11 675
pdécès_rec_1	\$ -31 011 906	\$ -31 022 291	\$ 10 385
pdécès_rec_3	\$ -31 012 048	\$ -31 022 148	\$ 10 100
pdécès_rec_2	\$ -31 012 160	\$ -31 022 036	\$ 9 876
rec_rec_mRS3	\$ -31 021 260	\$ -31 012 927	\$ 8 333
rec_rec_mRS4	\$ -31 021 141	\$ -31 013 053	\$ 8 087
rec_rec_mRS5	\$ -31 019 485	\$ -31 014 710	\$ 4 775
pdécès_rec_4	\$ -31 017 285	\$ -31 016 912	\$ 373
cost_MT_acute_mRS5	\$ -31 017 098	\$ -31 017 098	\$ -
cost_death_GP	\$ -31 016 544	\$ -31 017 652	\$ 1 108

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2020/2021

Nom : Barthe
Prénom : Thomas

Titre de la thèse : Impact économique de la thrombectomie mécanique dans la prise en charge des accidents vasculaires cérébraux ischémiques

Mots-clés : Neuroradiologie interventionnelle ; économie de la santé ; accident vasculaire cérébral ; stent retriever ; évaluation clinique ; études randomisées contrôlées ; évaluation médico-économique ; études de coûts ; analyse de coût utilité ; analyse d'impact budgétaire

Résumé :

La présente thèse s'intéresse au rôle de l'analyse médico-économique dans l'adoption de la thrombectomie mécanique par usage de stent retriever versus la thrombolyse intraveineuse seule. L'appréhension de ce sujet depuis la description de la physiopathologie des accidents vasculaires cérébraux, puis la revue de littérature des preuves cliniques et économiques dresse un état des lieux des données disponibles à ce jour. Cette thèse permet par ailleurs d'illustrer le rôle de l'analyse médico-économique dans un contexte australien bien particulier avec l'élaboration d'un modèle d'impact budgétaire.

Membres du jury :

Président : Monsieur Eric Sergheraert, Professeur de législation et docteur en pharmacie, faculté de pharmacie de Lille

Assesseur : Madame Claire Pinçon, Maître de conférences en Biomathématiques, faculté de pharmacie de Lille

Membres extérieurs : Madame Anne-Laure Bocquet, Directrice médico-économie et accès au marché, Stryker ; **Madame Marine Sion**, Docteur en pharmacie, Chef de projet scientifique, Haute autorité de santé ; **Monsieur Pierre Chiquet**, Docteur en pharmacie, pharmacien titulaire, pharmacie du Tilleul ; **Monsieur Thomas Rémy**, Docteur en pharmacie, pharmacien titulaire, pharmacie de Beaumont