



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

Année 2017

THESE n°25-2017

MÉMOIRE
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE
PHARMACIE HOSPITALIÈRE PRATIQUE ET RECHERCHE

Soutenu devant le jury interrégional le 29 septembre 2017

par

Madame Marine BARRAL née le 06/09/1990 à Chambéry
et Madame Sofia BOUDOUR, née le 12/03/1988 à La Tronche

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 4 octobre 1988, tient lieu de

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

ANALYSE COUT-UTILITE DE LA THROMBECTOMIE MECANIQUE
PAR STENT RETRIEVER DANS L'ACCIDENT VASCULAIRE
CEREBRAL ISCHEMIQUE AIGU PAR OCCLUSION PROXIMALE DE
LA CIRCULATION ANTERIEURE

JURY

PRÉSIDENT : M. AULAGNER Gilles, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

MEMBRES : M. ARMOIRY Xavier, Docteur en Pharmacie, Praticien Hospitalier

Mme VIPREY Marie, Docteur en Pharmacie, Assistant Hospitalo-Universitaire

M. GORY Benjamin, Docteur en Médecine, Praticien Hospitalo-Universitaire

M. FAGNONI Philippe, Docteur en Pharmacie, Maître de Conférence des Universités-Praticien Hospitalier

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

- Président de l'Université M. Frédéric FLEURY
- Présidence du Conseil Académique M. Hamda BEN HADID
- Vice-Président du Conseil d'Administration M. Didier REVEL
- Vice-Président de la Commission Recherche M. Fabrice VALLEE
- Vice-Président de la Formation et de la Vie Universitaire M. Philippe CHEVALIER

Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

SANTE

- UFR de Médecine Lyon Est Directeur : M. Jérôme ETIENNE
- UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux Directrice : Mme Carole BURILLON
- Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques Directrice : Mme C. VINCIGUERRA
- UFR d'Odontologie Directeur : M. Denis BOURGEOIS
- UFR Institut des Techniques de Réadaptation Directeur : M. Yves MATILLON
- Département de Formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine Directrice : Mme Anne-Marie SCHOTT

SCIENCES ET TECHNOLOGIES

- Faculté des Sciences et Technologies Directeur : M. Fabien DE MARCHI
- UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS) Directeur : M. Yannick VANPOULLE
- Ecole Polytechnique Universitaire de Lyon (ex ISTIL) Directeur : M. Pascal FOURNIER
- I.U.T. LYON 1 Directeur : M. Christophe VITON
- Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA) Directeur : M. Nicolas LEBOISNE
- ESPE Directeur : M. Alain MOUGNIOTTE

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

ISPB-Faculté de Pharmacie Lyon

LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUES ET PHARMACIE GALENIQUE

- **CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**

Monsieur Raphaël TERREUX (Pr)
Monsieur Pierre TOULHOAT (Pr - PAST)
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU)
Madame Christelle MACHON (AHU)

- **PHARMACIE GALENIQUE-COSMETOLOGIE**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)
Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)
Madame Françoise FALSON (Pr)
Monsieur Hatem FESSI (Pr)
Monsieur Fabrice PIROT (PU - PH)
Monsieur Eyad Al MOUAZEN (MCU)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Ghania HAMDI-DEGOBERT (MCU - HDR)
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)
Madame Giovanna LOLLO (MCU)
Monsieur Damien SALMON (AHU)

- **BIOPHYSIQUE**

Monsieur Richard COHEN (PU - PH)
Madame Laurence HEINRICH (MCU)
Monsieur David KRYZA (MCU - PH)
Madame Sophie LANCELOT (MCU - PH)
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (MCU - HDR)
Madame Elise LEVIGOUREUX (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

- **DROIT DE LA SANTE**

Monsieur François LOCHER (PU - PH)
Madame Valérie SIRANYAN (MCU - HDR)

- **ECONOMIE DE LA SANTE**

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU - HDR)
Madame Carole SIANI (MCU - HDR)
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU)

- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

Monsieur Pascal BADOR (MCU - HDR)

- **HYGIENE, NUTRITION, HYDROLOGIE ET ENVIRONNEMENT**

Madame Joëlle GOUDABLE (PU - PH)

- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**

Monsieur Gilles AULAGNER (PU - PH)
Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)

- **QUALITOLOGIE - MANAGEMENT DE LA QUALITE**
Madame Alexandra CLAYER-MONTEBAULT (MCU)
Monsieur Vincent GROS (MCU PAST)
Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)
Madame Pascale PREYNAT (MCU PAST)
- **MATHEMATIQUES - STATISTIQUES**
Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH)
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)
Madame Marie-Paule PAULTRE (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**
Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)
Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)
Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU - HDR)
Madame Christelle MARMINON (MCU)
Madame Sylvie RADIX (MCU - HDR)
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU - HDR)
- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**
Monsieur Roland BARRET (Pr)
Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU - HDR)
Monsieur Thierry LOMBERGET (MCU - HDR)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**
Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (Pr)
Madame Marie-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)
Madame Isabelle KERZAON (MCU)
Monsieur Serge MICHALET (MCU)
- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**
Madame Roselyne BOULIEU (PU - PH)
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU - PH)
Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (MCU-PH)
Madame Céline PRUNET-SPANO (MCU)
Madame Catherine RIOUFOL (MCU - PH - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**
Monsieur Jérôme GUITTON (PU - PH)
Madame Léa PAYEN (PU - PH)
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)
Monsieur Sylvain GOUTELLE (MCU - PH)
- **PHYSIOLOGIE**
Monsieur Christian BARRES (Pr)
Monsieur Daniel BENZONI (Pr)
Madame Kiao Ling LIU (MCU)
Monsieur Ming LO (MCU - HDR) 4
- **PHARMACOLOGIE**
Monsieur Michel TOD (PU - PH)
Monsieur Luc ZIMMER (PU - PH)
Monsieur Roger BESANCON (MCU)
Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU-PH)
Madame Evelyne CHANUT (MCU)
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)

Madame Dominique MARCEL CHATELAIN (MCU-HDR)

- **COMMUNICATION**
Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)
- **ENSEIGNANTS ASSOCIES TEMPORAIRES**
Monsieur Olivier CATALA (Pr PAST)
Madame Corinne FEUTRIER (MCU - PAST)
Madame Mélanie THUDEROZ (MCU PAST)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**
Monsieur Jacques BIENVENU (PU - PH)
Monsieur Guillaume MONNERET (PU - PH)
Madame Cécile BALTER-VEYSSEYRE (MCU - HDR)
Monsieur Sébastien VIEL (AHU)
- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**
Madame Christine VINCIGUERRA (PU - PH)
Madame Brigitte DURAND (MCU - PH)
Monsieur Yohann JOURDY (AHU)
- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALES ET APPLIQUEES AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**
Monsieur Patrick BOIRON (Pr)
Monsieur Jean FRENEY (PU - PH)
Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH-HDR)
Madame Florence MORFIN (PU - PH)
Monsieur Didier BLAHA (MCU)
Madame Ghislaine DESCOURS (MCU - PH)
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH)
Madame Émilie FROBERT (MCU - PH)
Madame Veronica RODRIGUEZ-NAVA (MCU-HDR)
- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**
Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

- **BIOCHIMIE - BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**
Madame Pascale COHEN (Pr)
Monsieur Alain PUISIEUX (PU - PH)
Madame Emilie BLOND (MCU-PH)
Monsieur Karim CHIKH (MCU - PH)
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU - PH-HDR)
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)
Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU)
Madame Caroline MOYRET-LALLE (MCU - HDR)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
Monsieur Anthony FOURIER (AHU)
- **BIOLOGIE CELLULAIRE**
Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU - HDR)
- **INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON**
Madame Marie Alexandrine BOLZINGER (Pr)

Monsieur Daniel HARTMAN (Pr)
Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Marie Emmanuelle MILLION (MCU)
Madame Alexandra MONTEBAULT (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Valérie VOIRON (MCU - PAST)

- **Assistants hospitalo-universitaires sur plusieurs départements pédagogiques**
Madame Florence RANCHON
- **Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)**
Madame Charlotte BOUARD (86^{ème} section)
Madame Laure Estelle CASSAGNES (85^{ème} section)
Monsieur Karim MILADI (85^{ème} section)
Madame Laurence PAGES (87^{ème} section)

Pr : Professeur

PU-PH : Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

MCU : Maître de Conférences des Universités

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier

HDR : Habilitation à Diriger des Recherches AHU : Assistant Hospitalier Universitaire PAST : Personnel Associé Temps Partiel

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Gilles AULAGNER

Pour l'honneur que vous nous faites de présider cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de notre plus haute considération et de notre plus profond respect.

A Monsieur le Docteur Philippe FAGNONI

Nous vous remercions d'avoir accepté de faire partie des membres du jury et de nous faire l'honneur de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de notre gratitude.

A Benjamin

Nous te remercions sincèrement de ton expertise médicale tout au long de ce travail.

A Xavier

Nous te remercions pour tes remarques toujours plus pertinentes les unes que les autres, tes encouragements et ta patience.

A Marie

Nous te remercions pour tes conseils précieux, ton écoute et aussi pour les sessions préparatoires aux oraux.

A Benjamin, Xavier et Marie,

Vous avez formé un trio de choc pour l'encadrement de notre mémoire de DES. Nous avons apprécié votre professionnalisme, votre réactivité et votre grande disponibilité, même avec une mer qui nous sépare parfois. Travailler avec vous sur ce projet ambitieux a été un réel plaisir !

Nous adressons aussi nos profonds remerciements à **Caroline**, pour son aide précieuse, son travail rigoureux et son écoute qui nous ont permis de mener à bien des travaux de qualité. Nous remercions la **Professeure Anne-Marie SCHOTT, Anne TERMOZ et toute l'équipe** qui a travaillé sur l'étude AVC69. Et enfin, nous n'oublions pas **Madame VERNAY**, pour sa réactivité et son aide d'une efficacité redoutable tout au long de notre internat.

A nos proches : Sofia

Mes plus profonds remerciements vont à mes parents qui ont su me soutenir et m'encourager tout au long de mon cursus.

Un grand merci à mes frères et sœurs, Fatiha, Amel, Sabah, Zohra, Nadia, Adel et Samy, pour toutes vos attentions, vos encouragements et votre bonne humeur. Je remercie également Assia, Fouad, Adjel, Morad et Habib. Vous avez tous contribué à me donner toutes les cartes en main pour trouver ma voie et dans ma réussite.

Je remercie mon Mentor, que j'ai eu la chance de trouver dès le début de mon internat.

Je remercie également mes amis de la faculté, en commençant par les grenoblois, Lucie, Margaux, Michou, Claire, Adou, Rémi, Popo, Amé, Topsent, Romain, Armelle, Cécile, pour tout ce qu'on a partagé tout au long de nos études. Je remercie aussi les clermontois, Charlotte, Benjamin, Rémi, Clémentine, merci pour tous ces éclats de rire et ces moments partagés autour nos Trésors.

A Vincent, pour sa patience au pied des pentes de la Croix Rousse et sa motivation éternelle. Merci à Aude, Bastien, Mathieu, Camille et Nicolas, vous avez été d'une grande aide morale durant ces derniers mois.

Enfin, mes derniers remerciements accompagnés, de mon respect et de ma gratitude, s'adressent à ma co-thésarde, Marine, inépuisable et pleine de ressources. On pourrait certainement écrire un roman de nos anecdotes vécues cette année, d'ailleurs on a déjà un titre « M&S only you ».

A nos proches : Marine

Je tiens à remercier tout d'abord mes parents, **Jacquou et Domi**, sans trop savoir comment d'ailleurs. Vous remercier pour tout ce que vous m'avez transmis, pour votre soutien inconditionnel dans tous mes projets, pendant les années de concours, les exam' et cette année de thèse intense. Mais aussi pour les moments partagés en famille permettant de déconnecter du travail pour mieux y revenir. Vous êtes des parents en OR. Je vous aime !

Clem, Mylou, c'est à vous ! Je n'ai pas de mots pour décrire notre complicité que ce soit avec une seule année ou dix qui nous séparent. Je vous remercie tout simplement d'être là pour moi, dans les bons moments comme dans les plus difficiles. La fin de la thèse approchant à grand pas, ils seront à nous, les prochains festoch' en Wally ! Et les sessions kite à Port St Louis sans oublier notre trio de Rock ! Je vous aime fort.

À mes grands parents, qui m'ont toujours soutenue pendant mes études. Les révisions à Noël sont maintenant terminées, promis ! Et j'adresse une pensée toute particulière à mon **Papy**, qui aurait tant aimé voir le fruit de mes neuf années d'études.

Je remercie aussi ma tatie, **Nat**. Toi qui m'a donné le goût à cette filière en ce mois de novembre 2007, avec toutes tes petites bêtes dans ton labo. Tu as toujours été soucieuse de mon parcours et de ma réussite pendant ces années pharma.

A mi Pati' et mes Dary's avec qui les années passent mais rien ne change.

À Paul. Difficile de trouver les mots justes mais tu comprendras. Merci de ton soutien pendant ces cinq belles années partagées ensemble.

A tous mes **copains de promo grenobloise** : Sandrin, Doudou, Popette, Clem, Gégé, Cubi, Zu, Romain, Jon, Ben, Lucas. A Benou et Adri aussi. J'en oublie sûrement ... Et oui ! Un ENORME merci à **Lulu** et **Michou**, pour votre amitié et votre soutien depuis près de 9 ans déjà !

J'adresse une belle pensée aussi à mes colocs, **Shoun** et nos 3 folles années grenobloises, et mes ptites gansta' de la **coloc Gensoul**. Notre petit cocon de la presqu'île lyonnaise m'a permis de survivre à cette année de pure folie studieuse.

Et grâce à la richesse de cet internat, j'en viens à remercier toutes les nouvelles rencontres qui m'ont tant apporté professionnellement que personnellement. En premier lieu, je remercie la superbe équipe aixoise avec Brigitte, Maud, Virginie, Christelle et ... **François**. Toi qui m'as fait découvrir le monde de la pharmacie hospitalière comme je l'aime, quelle expérience inoubliable.

À mes co-internes et mes collègues de Saint-Etienne, Elise, Claire, Amélie, Adrien, Véro et Yannick, le roi de la galénique, qui m'ont fait apprécier la "pire ville de France".

À **Jacques, Sybille et Anthony**. Quelle belle équipe nous avons formée ! Un grand merci pour tout ce que vous m'avez appris. Jacques, ta gentillesse et ton management hors pair valent de l'or. Sybille, les réunions matinales, ta rigueur, et Antho, ta bonne humeur.

A **Emmanuelle**. J'apprécie sincèrement votre côté humain sans parler du plaisir de travailler ensemble. A très vite à Saint Malo !

J'adresse une pensée à toute l'équipe du Service Evaluation des Médicaments de la HAS : Mathieu, Judith, Delphine, Virginie, Claire, Jordan, Mathilde, Sorin, etc... et le Pr Guillevin. A toute l'équipe des DMS du CHLS : Agathe, Elo, Laure J, Cécile, Véro, Mireille, Fabrice, Pascal, Laure L et Delphine. A Jérémy aussi. A Keitly et Héloïse, pour votre soutien. A tous les internes géniaux que j'ai rencontré pendant ces quatre années : Ann lise, Aurélie, Matthieu, Marie-Anne, Vincent, Marie, Lucile, Lucille, ... Aux ma promo de Master 2, Essia, Cassandra, Sarah, Anne Laure, Max et Flo. pour les fous rires et les bons moments.

A notre belle équipe de Ly-on, **Aude, notre co-co-thésarde, Camtus, Vincent, Galettos, Nico, Emilie, Bastoun, Astrid, Ségo et Romain**.

Et pour finir, je remercie infiniment **Sofia** pour cette année traversée ensemble. Toujours soudées, nous n'avons rien lâché malgré toutes nos péripéties. Je suis fière de nous co-thésarde ! A quand la prochaine thèse ? (blague)

Table des matières

LISTE DES FIGURES.....	13
LISTE DES TABLEAUX.....	14
LISTE DES ANNEXES.....	15
TABLE DES ABREVIATIONS.....	16
INTRODUCTION.....	18
I L'ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRAL ISCHEMIQUE.....	21
I.1 Définition.....	21
I.2 Physiopathologie.....	21
I.3 Etiologies.....	22
I.4 Prise en charge de l'AVC ischémique : filière AVC.....	23
I.4.1 Phase pré-hospitalière : des premiers symptômes à l'hôpital.....	24
I.4.2 Phase hospitalière initiale.....	25
I.4.2.1 Les urgences.....	25
I.4.2.2 L'imagerie cérébrale.....	26
I.4.2.3 Score de handicap.....	27
I.4.3 Orientation des patients et rééducation.....	28
I.5 Stratégies thérapeutiques de l'AVC ischémique.....	29
I.5.1 Traitement de la phase aiguë.....	29
I.5.1.4 Thrombolyse intraveineuse.....	29
I.5.1.5 Thrombectomie mécanique.....	31
I.5.2 Prévention secondaire médicamenteuse.....	35
II ANALYSE COUT-UTILITE DE LA THROMBECTOMIE MECANIQUE PAR STENT RETRIEVER DANS L'AVC ISCHEMIQUE PAR OCCLUSION D'UN GROS VAISSEAU.....	36
II.1 Contexte.....	36
II.2 Matériel et méthode.....	37
II.2.1 Choix structurants du modèle.....	37
II.2.2 Structure du modèle.....	40
II.2.3 Principales hypothèses du modèle.....	42
II.2.4 Données mobilisées dans le modèle.....	43
II.2.4.1 Données épidémiologiques.....	44

Données épidémiologiques à court terme	44
Données épidémiologiques à moyen terme	46
Données épidémiologiques à long terme	46
II.2.4.2 Qualité de vie des patients (utilité)	47
II.2.4.3 Ressources et coûts pris en compte dans notre modèle	48
II.2.4.3.1 Coûts directs médicaux	51
II.2.4.3.2 Coûts directs non médicaux	56
II.2.4.3.3 Coûts indirects	58
II.2.5 Analyses statistiques	59
II.3 Résultats	62
II.3.1 Analyse principale	62
II.3.2 Analyses en scénario	63
II.3.3 Analyses de sensibilité	63
II.3.3.4 Analyse déterministe	63
II.3.3.5 Analyse probabiliste	66
II.4 Discussion/conclusion	68
II.4.1 Résultat principal de l'ACU	68
II.4.2 Comparaison aux données de la littérature (validation externe)	68
II.4.3 Forces et limites de notre étude	72
CONCLUSION	75
REFERENCES	78
ANNEXES	85

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Illustration de l'occlusion d'une artère intracrânienne responsable d'une ischémie

Figure 2. Affiche de la Journée mondiale de l'AVC du 29 octobre 2013 "CHAQUE MINUTE COMPTE".

Figure 3. Schéma du parcours de prise en charge de l'AVC : de l'alerte à la prise en charge en établissement de santé

Figure 4. Illustration d'une thrombectomie mécanique d'une occlusion de l'artère cérébrale moyenne droite et sa recanalisation par *stent retriever*

Figure 5. Illustrations des dispositifs de thrombectomie mécanique

Figure 6. Distribution artérielle du cerveau, vue basale (Netter)

Figure 7. Structure illustrative du modèle médico-économique étudié

Figure 8. Analyses de sensibilité univariées : diagramme de *Tornado*

Figure 9. Analyse de sensibilité probabiliste : représentation graphique sous forme de nuage de points

Figure 10. Analyse de sensibilité probabiliste : courbe d'acceptabilité de l'efficacité de la TM par *stent retriever*

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Dispositifs de thrombectomie mécanique pour l'AVC commercialisés en France en 2015

Tableau 2. Probabilités de transition et utilités mobilisées pour l'analyse de référence du modèle

Tableau 3. Postes de dépenses et coûts par état de santé et par catégorie de coûts

Tableau 4. Paramètres des analyses en scénario

Tableau 5. Paramètres des analyses de sensibilité

Tableau 6. Principaux résultats du modèle (horizon temporel = 20 ans)

Tableau 7. Résultats des analyses de sensibilité déterministes sur l'horizon temporel et le taux d'actualisation

Tableau 8. Comparatif de notre analyse coût-utilité avec les études médico-économiques de la littérature pour une perspective et un horizon temporel donnés

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1. Schéma de la prise en charge d'un patient pour une suspicion d'AVC

Annexe 2. Echelle du NIH Stroke Scale de la SFNV

Annexe 3. Échelle modifiée de Rankin

Annexe 4. Recommandations de la SFNR de la prise en charge de l'AVC ischémique par TM

Annexe 5. Article de notre revue de la littérature des études d'efficacité et courrier d'acceptation

Annexe 6. Article de notre revue de la littérature des études médico-économiques

Annexe 7. Echelle de qualité de vie : EuroQol 5D

Annexe 8. Identification, mesure et valorisation des postes de dépenses par catégories

Annexe 9. Représentation partielle de notre modèle hybride dans TreeAge

TABLE DES ABREVIATIONS

ACU = analyse coût-utilité

AMM = Autorisation de Mise sur le Marché

AOD = Anticoagulants oraux directs

ASPECTS = *Alberta Stroke Program Early CT Score*

AVC = accident vasculaire cérébral

AVK = Anti-vitamines K ;

COFEMER = Collège de médecine physique et de réadaptation

EHPAD = Etablissements d'Hébergement de Personnes Agées Dépendantes

EQ-5D = EuroQol Group – 5 Dimension auto-questionnaire

HAS = Haute Autorité de Santé

IDE = Infirmières diplômées d'Etat

INR = *International Normalized Ratio*

IRM = imagerie par résonance magnétique

IV = intraveineux

MCO = Médecine Chirurgie Obstétrique

mRS = *modified Rankin Scale*

NRI = neuroradiologie interventionnelle

mTICI = modified thrombolysis in cerebral infarction

NIHSS = *National Institutes of Health Stroke Scale*

NRI = neuroradiologie interventionnelle

OXVASC = Oxford Vascular Study

RCT = essais randomisés contrôlés

SAMU = Service d'Aide Médicale Urgente

SFNR = Société Française de Neuroradiologie

SFNV = Société Française de Vasculaire

SOFMER = Société Française de Médecine Physique et de Réadaptation

SSR = Soins de suite et Réadaptation

TM = thrombectomie mécanique

t-PA = activateur tissulaire du plasminogène

TTC = toute taxe comprise

UNV = unité neuro vasculaire.

WTP = disposition à payer (*Willingness-to-pay*)

INTRODUCTION

L'accident vasculaire cérébral (AVC), d'origine ischémique dans 80% des cas, est la principale cause de handicap acquis dans les pays développés et la troisième cause de décès dans le monde (1). En France, l'incidence s'élevait à 276,9/100 000/an de 2008 à 2012 (2) et le taux de mortalité était estimé à 13,1% à un mois en 2013 selon Lecoffre et al. (3). L'AVC demeure un problème de santé publique en représentant un poids socio-économique pour les systèmes de santé et pour la société, tant par le coût de sa prise en charge à la phase aiguë (phase pré-hospitalière et hospitalière), que par son potentiel handicap résiduel (phase post-hospitalière) avec 75% de patients présentant des séquelles neurologiques et 25% de patients présentant une perte d'autonomie (4). Dans le rapport du Ministère de la Santé et des Sports sur la prévention et la prise en charge des AVC en France de 2009 (5), le coût de la prise en charge de l'AVC en France était estimé à 8,3 milliards d'euros.

La prise en charge de l'AVC ischémique en phase aiguë s'est considérablement améliorée ces trente dernières années avec tout d'abord, en 1995, la validation de la thrombolyse administrée par voie intraveineuse (IV) avec l'Actilyse® (t-PA, altéplase) (6). La thrombolyse IV doit être administré dans un délai maximal de 4,5 heures après l'apparition des premiers symptômes (7). Depuis 2009, l'altéplase IV a été associée à une nouvelle technique nommée thrombectomie mécanique (TM). La TM consiste à naviguer un dispositif médical (stent) jusqu'à l'artère cérébrale obstruée sous contrôle radiologique. Le stent est déployé au niveau du caillot et le tout est ensuite retiré, ceci permettant une revascularisation mécanique de l'occlusion artérielle. La TM est réalisée lors de l'occlusion d'un gros vaisseau (artère carotide interne et/ou portion proximale de l'artère cérébrale moyenne segment M1 et/ou M2). Elle doit être réalisée en unité de Neuroradiologie Interventionnelle (NRI) (8).

Les essais cliniques des premiers dispositifs de TM n'ont pas démontré leur supériorité comparativement au t-PA IV seul (9–11). C'est pourquoi des dispositifs de deuxième génération ont été développés, les *stents retrievers*. Suite à la publication de cinq essais contrôlés randomisés (RCT) positifs en comparaison au t-PA IV seul, la TM par *stent retriever* en association à la t-PA IV est devenue depuis 2015, le traitement de référence des AVC ischémiques par occlusion d'une artère de gros calibre (12–14). Réalisée dans les 6 premières heures suivant le début des symptômes, cette stratégie permet de diminuer significativement le taux de séquelles neurologiques fonctionnelles (proportion de patients indépendants de 46% dans la groupe t-PA IV en association à la TM par *stent retriever* contre 30% avec la t-PA IV seule; RR : 1,7, IC95% 1,41-2,05) (15).

Lorsque nous avons débuté notre projet, ces dispositifs coûteux (environ 3000 euros (16)) n'étaient pas remboursés et l'acte de TM non reconnu. Or, le coût de la procédure, évaluée à 6707 € (intervalle : 4350-9064) incluant le prix du dispositif médical, restait à la charge des hôpitaux.

L'objectif de notre mémoire est de réaliser l'évaluation médico-économique de la TM par *stent retriever* dans l'AVC ischémique aigu par occlusion proximale de la circulation antérieure.

Dans un premier temps, suite à la publication d'un nouvel RCT français parue en octobre 2016, nommé THRACE (THRombectomie des Artères CÉrebrales), nous avons réalisé une revue systématique des études cliniques avec méta-analyse. Ces données d'efficacité actualisées à court terme ont été utilisées dans la première phase de notre analyse coût-utilité (ACU). Ne disposant pas d'un recul suffisant à long terme sur cette nouvelle stratégie, nous avons eu recours à une modélisation des coûts, de la qualité de vie des patients, de l'efficacité

des stratégies thérapeutiques comparées sur une durée de 20 ans, dans une perspective sociétale française.

Dans un second temps, nous avons réalisé une revue systématique des études médico-économiques. L'intérêt de cette deuxième revue était d'analyser les méthodologies employées, les résultats obtenus et les limites des études existantes. Cet état des lieux a servi aux choix pour la construction du modèle de notre ACU.

Dans notre mémoire, nous présenterons dans une première partie l'AVC ischémique et sa prise en charge. Dans une seconde partie, nous détaillerons la méthodologie de l'ACU, comprenant les étapes de construction du modèle, les hypothèses associées et les recherches bibliographiques réalisées pour définir les données à intégrer au modèle, puis les résultats obtenus.

I L'ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRAL ISCHEMIQUE

I.1 Définition

L'AVC ischémique, aussi appelé infarctus cérébral, est défini par un déficit neurologique brutal par occlusion d'une artère à destinée encéphalique pour lequel l'imagerie (scanner ou imagerie par résonance magnétique [IRM]) exclut toute autre cause potentielle et en particulier une hémorragie cérébrale.

On parle d'accident ischémique transitoire lorsque le patient présente une symptomatologie transitoire sans infarctus cérébral prouvée à l'imagerie (en particulier avec une IRM comprenant des séquences de diffusion).

I.2 Physiopathologie

Les AVC ischémiques représentent la grande majorité des AVC (80-85%). Ils résultent de l'occlusion d'une artère à destinée cérébrale par un caillot qui peut s'être formé soit localement dans l'artère elle-même soit résultant de la migration d'un caillot provenant d'une artère à destinée cérébrale (origine de la carotide interne, de l'aorte ou du cœur). Les neurones en amont de l'occlusion sont alors privés de nutriments, de glucose, et d'oxygène, ceci provoquant une souffrance ischémique irréversible au centre de la lésion (cœur ischémique, *core* en anglais) et des séquelles réversibles en périphérie (pénombre) en cas de reperfusion (**Figure 1**).

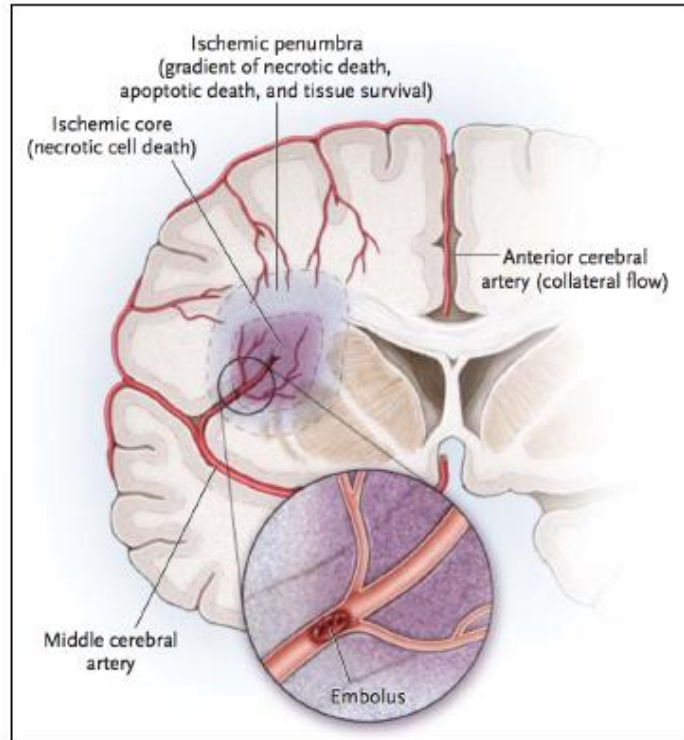


Figure 1. Illustration de l'occlusion d'une artère intracrânienne responsable d'une ischémie.

I.3 Etiologies

Les trois principales causes d'un AVC ischémique sont les suivantes :

- L'athérosclérose, qui se manifeste par des plaques d'athéromes se formant au niveau des parois artérielles, le plus souvent dans un contexte d'hypercholestérolémie chronique. L'AVC ischémique est secondaire à la formation d'un thrombus au niveau de ces plaques instables, ce thrombus étant totalement obstructif ou migrant vers une artère cérébrale,
- Les cardiopathies emboligènes dont la plus fréquente est l'arythmie complète par fibrillation auriculaire (ACFA). Ces pathologies favorisent la formation d'un thrombus au niveau de l'oreillette gauche par stase sanguine pouvant migrer vers la circulation artérielle cérébrale.

- L'artériolosclérose, dont le principal facteur de risque est l'hypertension artérielle chronique, correspond au vieillissement normal des artères s'accompagnant de remaniements pariétaux des artères cérébrales de petits calibres (artères lenticulo-striées) responsable de leur occlusion à long terme.

Malgré la connaissance de ces dernières, il reste toutefois un nombre de cas non négligeable (30%) où l'étiologie d'un AVC reste inexpliquée.

Les principaux facteurs de risques cardiovasculaires connus sont l'hypertension artérielle, le tabagisme, l'hypercholestérolémie, et le diabète (17).

I.4 Prise en charge de l'AVC ischémique : filière AVC

La prise en charge de l'AVC ischémique est une véritable urgence thérapeutique puisque chaque 30 minutes de perdues diminuent de 10% les possibilités de bon pronostic, l'objectif étant une revascularisation artérielle rapide et complète. C'est pourquoi l'organisation et la performance de la filière AVC sont primordiales. La filière AVC comprend toutes les phases de la prise en charge, de l'admission hospitalière initiale, aux services de soins de suite et de réadaptation (SSR), jusqu'à l'ensemble des acteurs ambulatoires (établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes [EHPAD], professionnels médicaux et paramédicaux). L'amélioration de cette filière AVC était une des priorités du Plan AVC 2010-2014.

I.4.1 Phase pré-hospitalière : des premiers symptômes à l'hôpital

Une suspicion d'AVC est une urgence, pour laquelle l'appel au 15 (SAMU) est recommandé afin de favoriser une prise en charge rapide et optimale (**Figure 2**). En effet, une prise en charge précoce peut limiter les éventuelles séquelles.

La suspicion d'AVC repose sur une symptomatologie neurologique déficitaire d'apparition brutale pouvant être : une faiblesse (paralysie partielle ou complète) d'un membre ou du visage, des troubles sensitifs des troubles de la parole, des troubles de la vision. Ces symptômes, lorsqu'ils sont présents, sont le plus souvent repérés par le patient lui-même ou par un proche. La plupart du temps, le patient ne ressent pas de douleurs, expliquant un retard de prise en charge, à la différence de l'infarctus du myocarde.

Un message simple appelé *FAST* pour *Face Arm Speech Time* (traduit en français "VITE" pour Visage, Incapacité d'un membre, Trouble de la parole et Extrême urgence), adapté pour



l'ensemble de la population, a été largement diffusé dans des campagnes de sensibilisation en France. Il constitue un moyen mnémotechnique efficace pour réagir de manière optimale face à une suspicion d'AVC : appeler le 15 dès l'apparition de l'un de ces 3 symptômes.

Figure 2. Affiche de la Journée mondiale de l'AVC du 29 octobre 2013 "CHAQUE MINUTE COMPTE". La SFNV, les institutions et le corps médical voulaient sensibiliser le grand public sur l'importance de la prise en charge immédiate des victimes dès les premiers symptômes en appelant le « 15 ».

En réalité, "seulement la moitié des patients bénéficient d'une régulation immédiate par le SAMU-Centre 15", selon la Circulaire N°DGOS/R4/R3/PF3/2012/106 du 6 mars 2012 relative à l'organisation des filières régionales de prise en charge des patients victimes d'AVC (18). Dans ce cas, parcours illustré en pointillés sur la **Figure 3**, le délai de prise en charge est bien souvent augmenté.

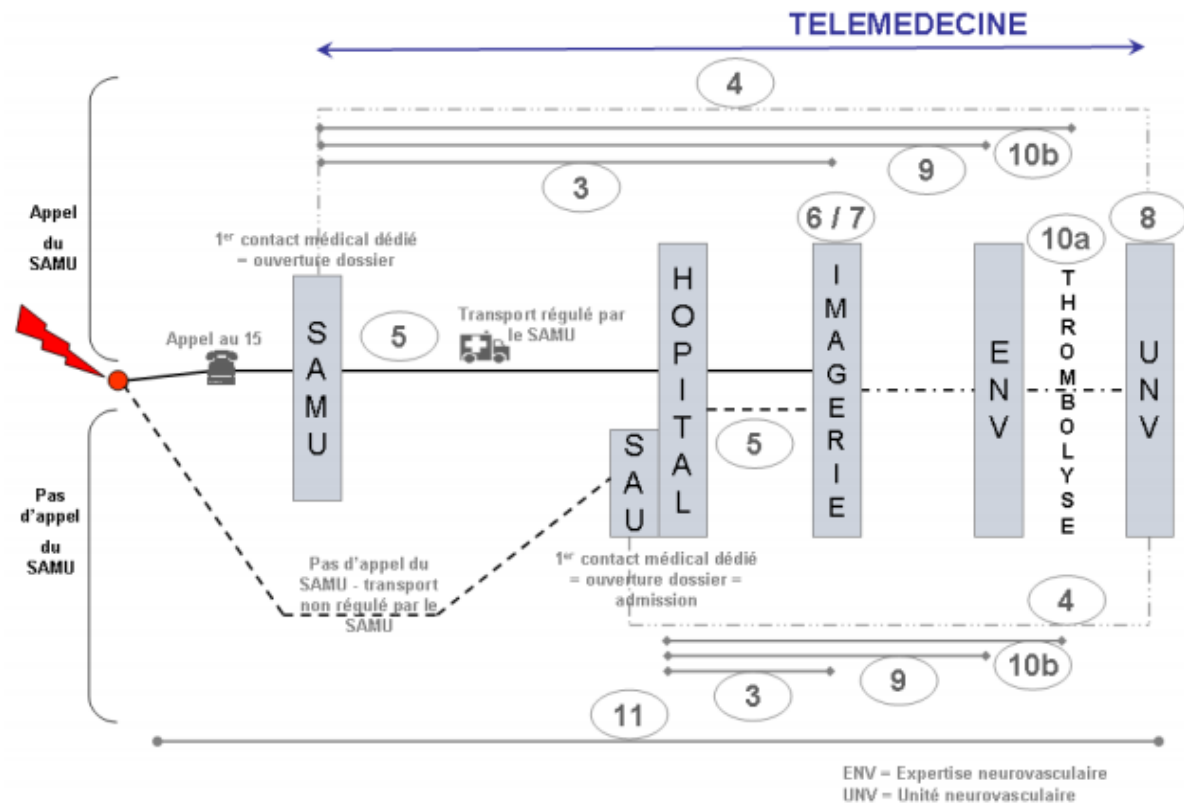


Figure 3. Schéma du parcours de prise en charge de l'AVC : de l'alerte à la prise en charge en établissement de santé (issu du Rapport de la HAS sur "Télé AVC Prise en charge en urgence", Janvier 2013). Les numéros correspondent à divers indicateurs qualités utilisés pour évaluer la performance de ce parcours.

I.4.2 Phase hospitalière initiale

I.4.2.1 Les urgences

En cas de suspicion d'AVC confirmée par le SAMU, le patient est orienté idéalement vers l'unité neurovasculaire (UNV) la plus proche. En raison de capacités d'accueil limitées

dans les UNV, lorsque celles-ci sont saturées, le patient est dirigé vers un service d'urgence. Un schéma de la prise en charge d'un patient pour une suspicion d'AVC est annexé à ce rapport (Annexe 1).

Lors de l'examen clinique, le médecin urgentiste du SAMU, du service des urgences ou le neurologue réalise un examen pour évaluer le déficit neurologique avec le score NIHSS (*National Institute of Health Stroke Scale*) (Annexe 2). Simple, rapide et reproductible, il est considéré comme l'un des meilleurs facteurs pronostiques. Selon la Société Française de Médecine d'Urgence, un AVC est dit grave si le score est supérieur à 20, sévère si le score est entre 15 et 20, modéré entre 5 et 15 et mineur s'il est inférieur à 5.

1.4.2.2 L'imagerie cérébrale

Le diagnostic doit être confirmé par une imagerie cérébrale. La prise en charge ultérieure dépend des résultats de l'imagerie. En France, l'IRM est recommandée en première intention. En l'absence d'IRM disponible, un scanner doit être réalisé afin de ne pas retarder la prise en charge. De plus, une imagerie artérielle intracrânienne (angio-IRM ou angioscanner) doit être pratiquée systématiquement afin de confirmer et de localiser l'occlusion artérielle (**Figure 4**). Le score ASPECTS (*Alberta Stroke Program Early CT Score*) permet d'estimer l'étendue de l'ischémie cérébrale. Il est calculé à partir d'une échelle semi-quantitative de 10 points (17). Le pronostic est moins favorable en cas d'infarctus de grande taille (score ASPECTS est inférieur à 5), même en cas de reperfusion.

Une fois l'imagerie réalisée, et si le patient est éligible, il bénéficie de la thrombolyse IV et de la TM.

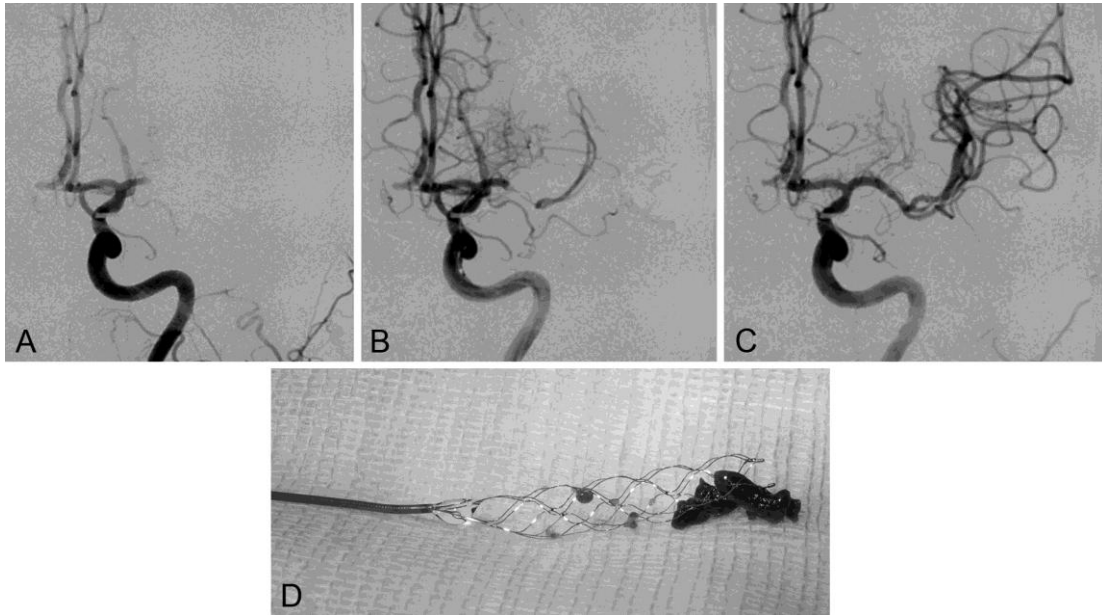


Figure 4. Illustration d'une thrombectomie mécanique d'une occlusion de l'artère cérébrale moyenne droite et sa recanalisation par stent retriever (SR). A) Occlusion proximale du segment M1 de l'artère cérébrale moyenne. B) Déploiement du stent retriever au niveau de l'occlusion permettant une restauration du flux sanguin. C) Recanalisation artérielle complète après retrait du caillot. D) Photo du SR en fin de procédure retrouvant la capture du caillot par les mailles du SR.

1.4.2.3 Score de handicap

Pendant l'hospitalisation initiale du patient, une évaluation du handicap post-AVC est systématiquement réalisée. Des indicateurs de mesure du handicap sont utilisés en phase aiguë (avant le quatorzième jour post-AVC) et subaiguë (entre le quatorzième jour et 6 mois post-AVC) (19). Par exemple, l'index de Barthel, allant de 0 à 100 (100 pour indépendance fonctionnelle) sur la base de 10 items, est en général réalisé à 7 jours post-AVC. Plus connue, car utilisée dans la plupart des essais randomisés contrôlés (RCT), l'échelle modifiée de Rankin (score mRS pour *modified Rankin Scale*), est une échelle d'évaluation du handicap globale, allant de 0 à 6 avec 0 correspondant à une absence de handicap et 6 correspondant au décès (Annexe 3). A partir de cette échelle, une distinction est faite dans les études cliniques

entre la définition d'indépendance fonctionnelle dans les activités de la vie quotidienne (score de mRS de 0 à 2) et celle d'une autonomie complète (score de mRS de 0 à 1) (20).

I.4.3 Orientation des patients et rééducation

Suite à une hospitalisation pour un AVC, l'orientation des patients dépend non seulement de l'évolution de leur état clinique évalué entre autre par le score NIHSS, prédictif du pronostic des patients à 3 mois, mais aussi d'autres paramètres comme leur degré de handicap (score de mRS), leur âge, leurs comorbidités, leur environnement socio-économique, leurs proches.

En France, la majeure partie des patients (60%) rejoignent leur domicile (21). Vingt à trente pour cent des patients sont orientés en SSR, spécialisé ou non (21,22). Les autres patients peuvent être institutionnalisés en EHPAD ou être pris en charge en hospitalisation à domicile.

Des recommandations françaises de pratiques professionnelles à ce sujet ont été élaborées par Société Française de Médecine Physique et de Réadaptation (SOFMER), la Société Française de Neuro Vasculaire (SFNV) et la Société Française de Gériatrie et Gérontologie (SFGG) (23).

Une demande de SSR est accordée en priorité aux patients qui ont un score de mRS de 4 ou 5, soit dans un état qualifiée de "dépendance". L'avantage des SSR, pour les patients ayant un handicap modéré à sévère, est de bénéficier d'une prise en charge par des équipes pluridisciplinaires. De plus, une rééducation intensive dans ces structures a démontré une meilleure récupération fonctionnelle des patients.

Pour les patients retournés à leur domicile, en fonction de leurs séquelles et de leur besoin, un certain nombre de professionnels paramédicaux (kinésithérapeutes, orthophonistes,

orthoptistes, psychologues, ergothérapeutes) ou d'aides à domicile professionnelles peuvent être sollicités. Ces patients peuvent également bénéficier d'aides techniques pouvant faciliter la réadaptation à leur environnement. Les plus fréquemment mises à disposition sont les aides à la marche (cane, déambulateur, fauteuil roulant), les autres aides à la mobilité (barre de transfert, barre d'appui, main courante), les aides et les aménagements de la salle de bain (planche de bain, siège de douche ou remplacement d'une baignoire par une douche).

I.5 Stratégies thérapeutiques de l'AVC ischémique

La prise en charge thérapeutique d'un AVC ischémique sera présentée en 2 parties : le traitement de la phase aiguë et le traitement de prévention secondaire.

I.5.1 Traitement de la phase aiguë

La prise en charge thérapeutique d'un AVC ischémique est une urgence puisque le pronostic dépend directement de la capacité à restaurer le flux sanguin au sein du territoire en souffrance ischémique le plus rapidement après l'apparition du déficit neurologique (24). Pour cela, selon le type d'artère obstruée, l'heure de début des symptômes et les antécédents du patient, un traitement par t-PA IV en association à la TM peut être débuté (ou TM seule en cas de contre-indication au t-PA ou d'un délai dépassé)

I.5.1.4 Thrombolyse intraveineuse

La thrombolyse consiste en l'administration IV de l'activateur tissulaire du plasminogène humain recombinant nommé altéplase. Son action fibrinolytique entraîne la

lyse du caillot. La dose d'altéplase recommandée par voie IV est de 0,9 mg/kg du poids corporel durant 60 minutes, dont 10% de la dose totale est administrée en bolus.

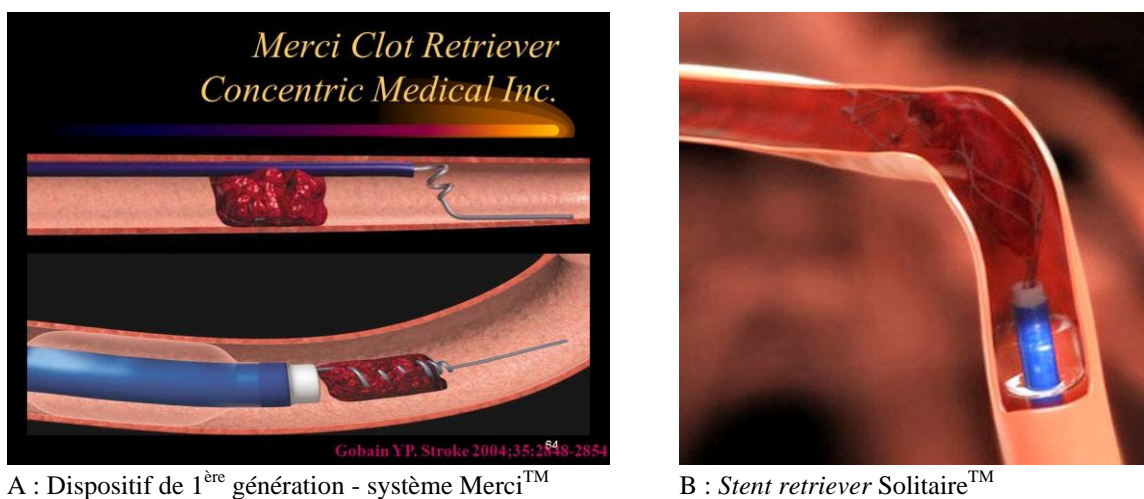
Elle est indiquée à la phase aiguë de l'AVC ischémique depuis 1995, suite à la publication des résultats de l'étude NINDS (6), qui a démontré une réduction significative des séquelles neurologiques (mRS 0-1 à 3 mois) de 30% si l'altéplase était administrée dans les 3 heures de la survenue des premiers symptômes (taux de mRS ≤ 1 à 90 jours de 39% dans le groupe t-PA IV contre 26% dans le groupe placebo ; RR =1,2, IC95% : 1,0 – 1,4). Ce délai a été prolongé à 4,5 heures après l'apparition des symptômes de l'AVC suite aux résultats de l'étude ECASS III (7). L'étude ECASS III a démontré une réduction significative de la dépendance fonctionnelle (mRS 0-1 à 3 mois) dans le groupe thrombolysé dans les 4h30 de 52,4% contre 45,2% dans le groupe placebo (OR=1,34; IC95% : 1,02-1,76). A l'heure actuelle, il est clairement reconnu que plus la thrombolyse est précoce, meilleur est le pronostic neurologique (25).

Malgré des résultats positifs, l'efficacité du t-PA IV reste modeste dans les AVC ischémiques par occlusion proximale, en particulier compte tenu du faible taux de recanalisation (1% pour la carotide interne, 20-30% pour l'artère cérébrale moyenne proximale). De plus, le taux de patients bénéficiant de ce traitement est faible en France. En effet, selon le rapport du ministère de la santé et des sports de 2009 (5), seulement 1% des patients bénéficiaient d'une thrombolyse par voie IV sur les 15% de patients éligibles. Ce taux s'élevait à 8% en Rhône-Alpes selon les données de la cohorte prospective AVC69 en 2007 (26). Les deux principales raisons qui expliquent ces chiffres sont le délai d'administration très restreint et les nombreuses contre-indications de l'altéplase IV en particulier en cas de risque hémorragique important (patient sous anticoagulant, période postopératoire, antécédent récent de traumatisme).

1.5.1.5 *Thrombectomie mécanique*

La thrombectomie mécanique (TM) consiste à recanaliser l'artère cérébrale occluse., à l'aide d'un dispositif médical introduit par voie endovasculaire sous contrôle radioscopique.

Dans les années 2000, certaines industries pharmaceutiques ont développé des dispositifs médicaux endovasculaires à visée cérébrale (première génération de dispositifs, par exemple. Merci - **Figure 5A**) et ont menés des RCT, comme IMS III (9), SYNTHESIS (10) and MR RESCUE (11). Leur évaluation clinique en comparaison à la t-PA IV n'a pas été concluante.



A : Dispositif de 1^{ère} génération - système Merci™

B : Stent retriever Solitaire™

Figure 5. Illustrations des dispositifs de thrombectomie mécanique

Une deuxième génération de dispositifs, les *stents retrievers*, a été créée et a largement démontré sa performance clinique (**Figure 5B**). Ces derniers ont fait l'objet de six RCT internationaux publiés entre 2015 et 2016, dans lesquels la stratégie combinée, TM par *stent retriever* et t-PA IV, permet une diminution du handicap évalué par l'échelle de Rankin modifiée (mRS 0-2 à 3 mois) en comparaison au tPA IV seul. Aucune différence n'a été mise en évidence pour le taux d'hémorragies cérébrales et pour la mortalité à 3 mois excepté dans l'étude ESCAPE (27) (19% de décès dans le groupe t-PA IV et 10,4% dans le groupe TM [RR = 0,5, IC95% : 0,3-0,8]).

Les dispositifs de revascularisation peuvent être divisés en deux groupes selon leurs mécanismes d'action sur le thrombus (28):

- TM distale : le retrait du caillot nécessitant un franchissement du siège de l'occlusion artérielle pour le déploiement du dispositif.
- TM proximale : les dispositifs d'aspiration du thrombus dont le positionnement s'effectue en amont du siège de l'occlusion.

Les dispositifs de TM utilisés dans l'AVC et commercialisés en France en 2015 sont présentés dans le **Tableau 1**.

Tableau 1. Dispositifs de thrombectomie mécanique pour l'AVC commercialisés en France en 2015

Société	Dispositif de TM distale	Dispositif de TM proximale
Medtronic	Solitaire FR® [#] Solitaire 2®* Capture LP Mindframe®	ARC ® ARC® Mini
Stryker	TrevoProVue XP®* Trevo*	Catalyst®
Codman	Revive SE®	-
Balt	Catch+®	-
Microvention	Eric®	Sofia®
Neuravi	Embotrap®	-
Phenox	pREset®	
Penumbra		3, 4 et 5 MAX ® 5 MAX ACE ® 5 MAX ACE 064® ACE 68®

[#] Arrêt de commercialisation, remplacé par le Solitaire 2.

* Remboursement en France, Août 2017

Une seule étude, nommée ASTER, publiée en 2017 a comparé des dispositifs d'aspiration aux *stents retrievers* (29). En raison de la méthodologie de l'étude (étude de supériorité), la conclusion aboutie à une absence de supériorité des dispositifs d'aspiration par rapport aux *stents retrievers*.

Par ailleurs, en France, l'efficacité et la tolérance de deux *stents retrievers* (Trevor[®] et Solitaire II[®]) ont été évaluées par la HAS qui a attribué une amélioration du service attendu de niveau 2 soit qualifiée d'importante dans la population cible. Il est à noter que l'acte de TM est indiqué uniquement pour un AVC ischémique secondaire à une occlusion de la circulation proximale (artère carotide interne, segments M1 ou M2 de l'artère cérébrale moyenne [Figure 6]) selon décret de l'acte de TM publié au JORF (30).

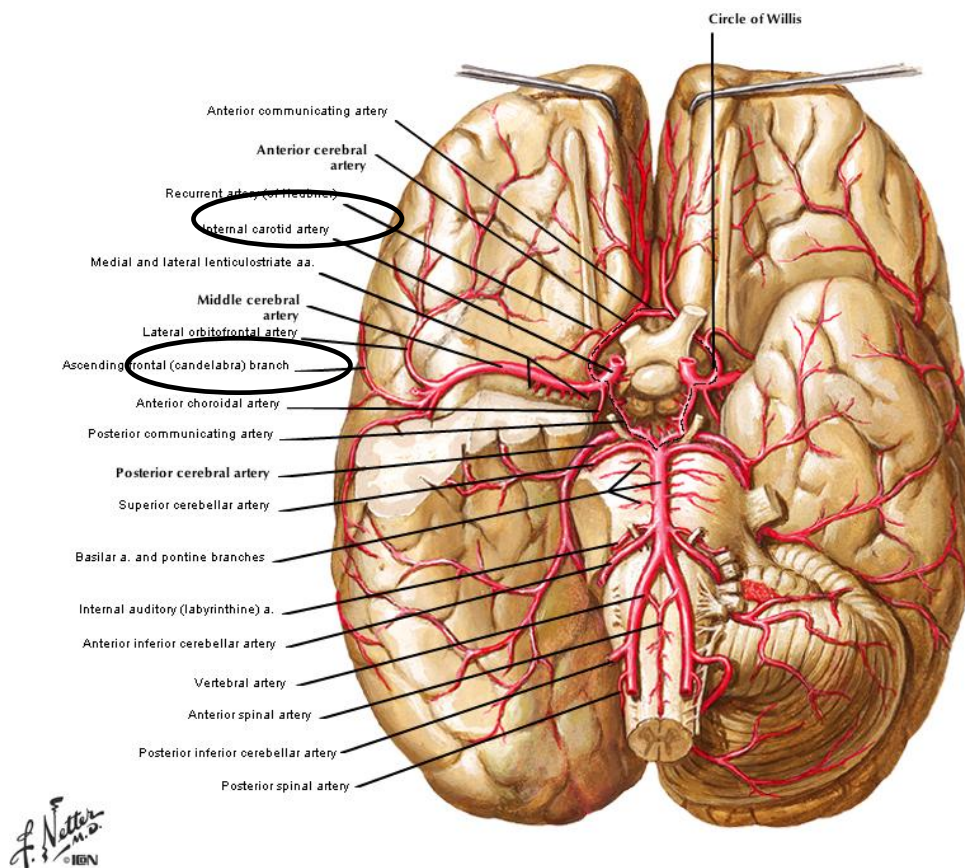


Figure 6. Distribution artérielle du cerveau, vue basale (Netter)

L'acte de TM doit être réalisé dans les 6 heures suivant le début des premiers symptômes. Ce délai pourrait être prolongé jusqu'à 24 heures après le début des premiers symptômes pour certains patients sélectionnés, suite à la présentation des résultats de l'étude DAWN (31,32). Il doit être réalisé par des neuroradiologues ou à défaut, un spécialiste en neurochirurgie ou en neurologie, ayant été formés selon les textes de loi. En 2015, 104 neuroradiologues titulaires étaient habilités, auxquels 21 neuroradiologues en formation pouvaient être ajoutés.

Les procédures de TM sont réalisées sur des plateaux dédiés à la NRI agréés par les schémas interrégionaux d'organisation sanitaire (8).

En pratique, après la TM, un score est utilisé pour évaluer la réussite de la revascularisation, le mTICI (*modified Thrombolysis in Cerebral Infarction*). Il varie de 0, en cas d'absence de revascularisation, à 3 en cas de revascularisation complète. Il est à noter qu'une recanalisation satisfaisante est comprise entre 2b et 3.

Enfin, les sociétés savantes françaises (SFNR-SFNV) et internationales (ESMINT-ESO) ont modifié leurs recommandations, sur la base des résultats des cinq RCT et des registres afin de placer la TM en première intention dans l'AVC ischémique par occlusion de la circulation proximale (12–14).

Les patients bénéficiant d'un traitement de recanalisation par t-PA IV et/ou TM, doivent être inclus systématiquement dans un registre national consécutif exhaustif commun (SFNR-SFNV).

I.5.2 Prévention secondaire médicamenteuse

Une fois le traitement de la phase aiguë réalisé, un traitement de prévention secondaire doit être initié en raison d'un risque important de récurrences (AVC ou AIT) après un premier AVC (1–4% à un mois et 7–13% à un an, 40% à 10 ans (33)) ou de survenue d'autres événements cardiovasculaires, d'un infarctus du myocarde en particulier. Le traitement doit être adapté au patient en fonction des facteurs de risques cardiovasculaires retrouvés.

Les classes médicamenteuses les plus prescrites à la sortie d'hospitalisation sont les antiagrégants plaquettaires, clopidogrel ou acide acétylsalicylique (85% des AVC), les antihypertenseurs (77%) et les hypolipémiants comme les statines essentiellement (78%) (34). Des antidiabétiques (26%) ou des anticoagulants, antivitamines K ou anticoagulants oraux directs (23%), peuvent également être initiés à la suite d'un AVC ischémique si nécessaire.

Une visite de contrôle avec un neurologue est généralement programmée à 6 mois et à 12 mois post-AVC. Un suivi cardiologique peut également être initié.

II ANALYSE COÛT-UTILITÉ DE LA THROMBECTOMIE MÉCANIQUE PAR STENT RETRIEVER DANS L'AVC ISCHÉMIQUE PAR OCCLUSION D'UN GROS VAISSEAU

II.1 Contexte

L'efficacité de la TM par *stent retriever* a été largement démontrée (27,35–39). Par le coût non négligeable que représente cette procédure et son bénéfice clinique, la TM pourrait avoir un impact potentiel au long terme sur les dépenses secondaires à l'AVC. Des évaluations médico-économiques ont été réalisées dans plusieurs pays d'Europe et d'Amérique du Nord (40–46), mais aucune étude française n'a été publiée à ce jour.

L'objectif de cette étude est donc d'évaluer l'efficacité de la TM par *stent retriever* dans l'AVC ischémique aigu par l'occlusion d'un gros vaisseau de la circulation proximale, plus ou moins associée à l'administration de t-PA IV en comparaison à l'administration de t-PA IV seule, dans une perspective sociétale française.

Dans un premier temps, suite à la publication d'un nouvel RCT français paru en octobre 2016, nommé THRACE, nous avons réalisé une revue systématique des études cliniques disponibles avec méta-analyse. Cette revue a fait l'objet d'un article accepté pour publication dans la *Revue Neurologique* (Annexe 5). Les données d'efficacité actualisées à court terme issues de cette méta-analyse ont été utilisées dans la première phase du modèle.

Ne disposant pas d'un recul suffisant à long terme sur cette nouvelle stratégie, nous avons eu recours à une modélisation des coûts, de la qualité de vie des patients de l'efficacité de la TM et de son comparateur (t-PA IV) à long terme.

Dans un second temps, nous avons réalisé une revue systématique des études médico-économiques puisqu'à ce jour, aucune revue de ce type n'a été publiée à notre connaissance. L'intérêt de cette deuxième revue était d'analyser la méthodologie employée et les résultats obtenus dans les études déjà publiées à ce jour. Cet état des lieux a servi aux choix pour la construction du modèle de notre ACU. Ce travail a fait l'objet d'un deuxième article actuellement soumis pour publication et annexé à notre mémoire (Annexe 6).

II.2 Matériel et méthode

II.2.1 Choix structurants du modèle

Une ACU a été menée en adoptant la perspective sociétale française.

Ce type d'analyse, ayant comme critère de résultats le nombre d'années de vie gagnées en bonne santé, est justifié par l'importance de la prise en compte de la qualité de vie des patients victimes d'un AVC ischémique. Par ailleurs, les sept études incluses dans notre revue de la littérature des études médico-économiques ont réalisé une ACU (40–46).

Nous avons adopté une perspective sociétale correspondant à la perspective la plus large possible intégrant toutes les parties prenantes (assurance maladie, patients, collectivités). Considérer les postes de dépenses non remboursés par l'assurance maladie a un intérêt dans ce type de pathologie génératrice de handicap et consommatrice de ressources humaines (aidants professionnels et familiaux) et techniques. Le coût de ces ressources, financé par la collectivité (aides du Conseil départemental) ou par le patient lui-même, représente près de 75% du coût total annuel de la prise en charge de l'AVC ischémique après un an post-AVC (47). Les 25% restants sont pris en charge par l'Assurance Maladie. En effet, la TM par *stent*

retriever a un impact significatif sur le taux de patients conservant leur indépendance fonctionnelle.

La perspective sociétale, bien que recommandée dans la majeure partie des pays européens (48), reste rarement adoptée puisque la finalité des évaluations médico-économiques est le plus souvent d'apporter des arguments solides en vue d'un éventuel remboursement par le payeur (Assurance Maladie). Enfin, à ce jour, une seule ACU de la TM par *stent retriever* publiée par Leppert et al. (41), a été réalisée dans cette perspective mais sans inclure les ressources et les coûts liés aux aidants familiaux.

L'horizon temporel a été fixé à 20 ans en analyse de référence. Un horizon temporel suffisamment long, permettant de prendre en compte toutes les conséquences cliniques et économiques de la TM, nous paraissait indispensable malgré les incertitudes sur les données au long cours. En effet, l'AVC est responsable de séquelles neurologiques dans 75% des cas de sévérité variable, qui ont un impact fort sur la qualité de vie à long terme (4). De plus, cet horizon temporel correspondait à l'espérance de vie de la population générale française à 65 ans (INSEE 2016).

La population cible de notre étude correspondait aux patients adultes victimes d'un AVC ischémique par occlusion d'un gros vaisseau (artère cérébrale proximale antérieure dans la carotide interne, M1 ou M2 artère cérébrale moyenne ou l'artère cérébrale antérieure A1). L'âge moyen de survenue de l'AVC était de 67,3 ans conformément aux données de notre méta-analyse des six RCT sur la TM avec des stents de deuxième génération (Annexe 5).

Les interventions considérées étaient la TM par *stent retriever* associée ou non à la t-PA IV en comparaison à la prise en charge habituelle (t-PA IV seule). La thrombolyse IV était le comparateur cliniquement pertinent dans cette ACU car il était le traitement de référence en France jusqu'en 2015. Toutefois, les contre-indications à la thrombolyse et les contraintes de

délais pour son administration (4,5 heures suivant le début des symptômes) limitent grandement l'accès à la thrombolyse IV des patients éligibles. De ce fait, des analyses en sous-groupes de patients traités par TM seule ont été réalisées à partir des RCT (49) ou des registres de patients (50,51). Ces analyses suggéraient une absence de différence significative en termes d'indépendance fonctionnelle (mRS < 2) ou de mortalité. Ces résultats préliminaires ont été remis en question par une récente revue de la littérature de sept RCT qui vient contredire ces résultats (52). Etant donné le faible niveau de preuve de ces analyses en sous-groupes, des essais cliniques dans ces sous population sont nécessaires afin de conclure sur cette question.

Les coûts et les résultats ont été actualisés en appliquant un taux annuel de 4% en analyse de référence, conformément aux recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) (53). Ce taux a été fixé en 2005 dans le rapport Lebègue. Il était auparavant fixé à 8%, faisant débat du fait d'une minoration importante des coûts dans le futur. Ce taux est actuellement en cours de révision selon le rapport de la mission présidée par Émile Quinet (54). Dans l'attente du nouveau guide méthodologique de la HAS, nous avons donc défini des analyses de sensibilité à 3 et 5% afin de mesurer l'incertitude autour de ce paramètre. Il est à noter que dans d'autres pays, le taux d'actualisation est différent : aux USA et en Allemagne, il est fixé à 3% (55,56), au Royaume-Uni à 3,5% (57) et au Canada à 5% (58). Parmi les sept études médico-économiques incluses dans notre revue de la littérature, toutes avaient défini un taux d'actualisation des coûts conformément aux recommandations du payeur. L'incertitude autour de ce paramètre avait fait l'objet d'une analyse de sensibilité dans seulement trois études, Lobotesis et al (46), Aronsson et al. (40) et Xie et al. (43), avec des valeurs de taux d'actualisation différant d'une étude à l'autre.

II.2.2 Structure du modèle

Notre modèle a été développé à l'aide du logiciel TreeAge (TreeAge Pro 2016, version 16.1.1.0; TreeAge, Williamstown, MA). Il se décompose en trois phases : une phase à court terme allant jusqu'à 90 jours après l'AVC, une phase à moyen terme entre 90 jours et un an et enfin une phase à long terme après un an (**Figure 7**).

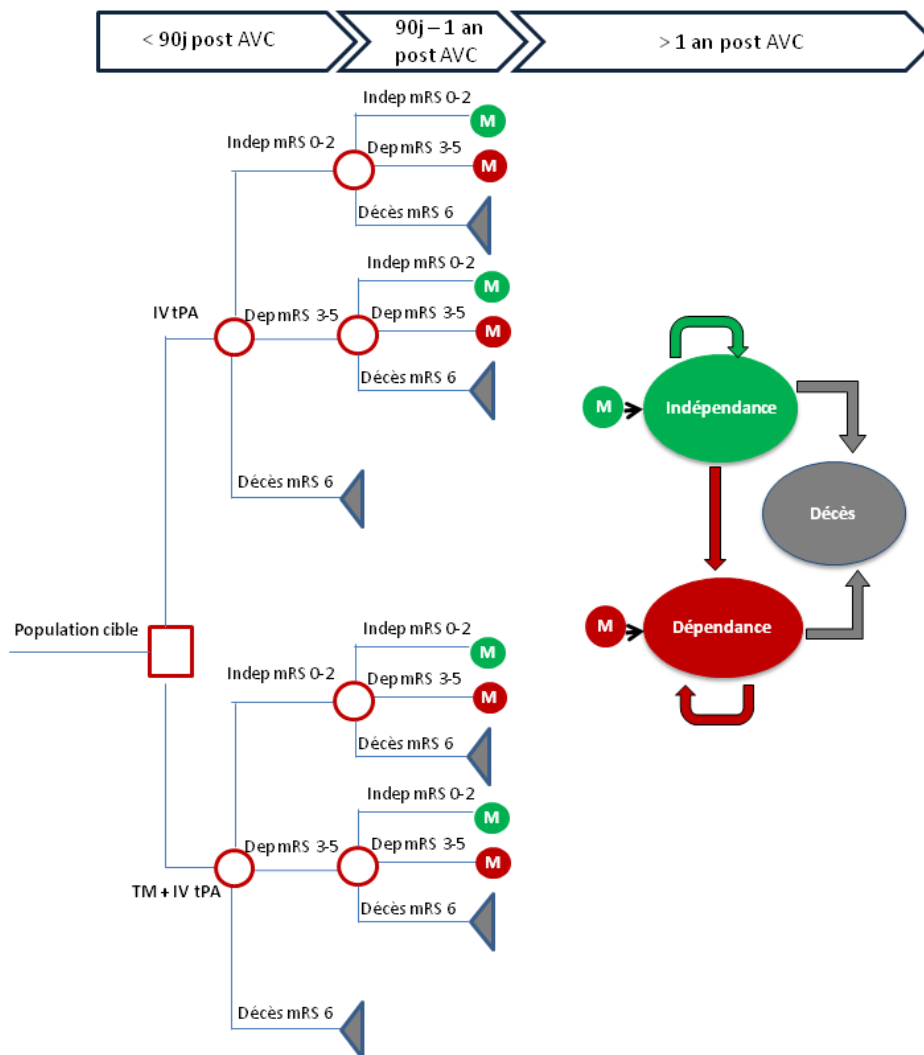


Figure 7. Structure illustrative du modèle médico-économique étudié

Notre modèle est dit hybride avec des phases à court et moyen termes correspondant à un arbre de décision et une phase à long terme correspondant à un modèle de Markov.

En partant de notre population cible de patients éligibles à la TM, la première phase de l'arbre de décision comprend un nœud de décision (symbolisé par un carré) qui divise notre cohorte de patients en deux selon la prise en charge initiale du patient : soit par TM en association à la t-PA IV (groupe interventionnel) ; soit par t-PA IV seule (groupe contrôle).

Puis pour chaque stratégie thérapeutique, les patients sont répartis en trois états de santé définis selon leur degré de handicap évalué par le score de mRS à 90 jours : indépendance fonctionnelle (mRS 0 à 2), dépendance fonctionnelle (mRS 3 à 5) et décès (mRS 6).

Nous avons créé une phase à moyen terme de 90 jours à 1 an post-AVC dans l'arbre de décision. Cette phase correspond au profil de récupération motrice défini par le Collège enseignants de médecine physique et de réadaptation (COFEMER) (59), avec une première phase de récupération rapide de 0 à 3 mois post-AVC puis une phase de récupération plus lente de 3 à 12 mois.

Le modèle de Markov commence donc à un an post-AVC. L'intérêt du modèle est de simuler les conséquences cliniques et économiques au long cours de la TM. La durée de chaque cycle était de un an. Nous avons conservé les mêmes états de santé que dans l'arbre de décision. A chaque cycle, les patients pouvaient soit rester dans le même état, soit évoluer dans un état de dépendance ou de décès.

Nous avons défini les états de santé du modèle à l'aide de l'échelle modifiée de Rankin (mRS) car elle a été utilisée comme critère de jugement principal de cinq des six RCT démontrant l'efficacité de la TM. Sa fiabilité a été évaluée et considérée comme satisfaisante dans la mesure du handicap à long terme en post-AVC (50,51). L'indice de Barthel est un autre score permettant la mesure de la dépendance à distance de l'AVC mais il n'a été utilisé que dans certains RCT sur la TM. Par ailleurs, il existe d'autres échelles permettant de mesurer le

handicap post AVC (60) : Frenchay Activities Index, Stroke Impact Scale (SIS), Rivermead Motor Assessment (RMA), Mesure d'indépendance fonctionnelle (MIF). Des études épidémiologiques ont rapporté des données utilisant ces scores. Cependant, il n'existe pas de correspondance permettant de convertir ces scores d'une échelle à l'autre. Dans un souci d'uniformité, nous avons privilégié les études rapportant le handicap fonctionnel en fonction du mRS.

La création de trois états de santé selon le degré de dépendance fonctionnelle des patients a déjà été utilisé dans la littérature et est conforme à la physiopathologie de l'AVC ischémique (44). Il a été démontré dans la littérature que plus les patients étaient dépendants en post-AVC, plus les coûts étaient élevés, en lien avec une augmentation des besoins en termes de ressources humaines (infirmières à domicile, aidants non médicaux professionnels et aidants familiaux/non professionnels) (61).

II.2.3 Principales hypothèses du modèle

La modélisation implique de formuler des hypothèses. Celles-ci doivent être les plus réalistes possibles et systématiquement justifiées.

Tout d'abord, nous avons considéré qu'un patient pouvait récupérer de son handicap seulement pendant la première année post-AVC (passage d'un état dépendant à un état indépendant possible). Après un an et à chaque cycle, un patient pouvait soit rester dans le même état soit évoluer vers un état moins favorable. Cette hypothèse repose sur les recommandations de la COFEMER mentionnant que l'essentiel de la récupération motrice avait lieu dans la première année (59).

Notre deuxième hypothèse concernait les récurrences d'AVC. Suite à un AVC ischémique par occlusion d'un gros vaisseau, nous avons fait l'hypothèse qu'il était rare qu'une récurrence se manifeste de nouveau par l'occlusion d'un gros vaisseau (Avis d'expert : B Gory). Nous avons donc admis que les récurrences d'AVC ischémique n'étaient jamais traitées par TM.

Dans le modèle de Markov (un an post-AVC et au delà), les récurrences étaient prises en compte dans nos probabilités de transitions. En revanche, pour le calcul des coûts d'hospitalisation à long terme, nous avons considéré qu'un patient pouvait subir une seule récurrence par cycle et que le taux de récurrence était le même chaque année (62).

La troisième hypothèse reposait sur les données de notre méta-analyse des études d'efficacité (Annexe 5) : le taux de mortalité et le taux d'événements indésirables liés au traitement de la phase aiguë (hémorragies intracrâniennes) étaient identiques entre les deux groupes de patients (mortalité : RR = 0,85, IC95% = 0,67-1,07 ; hémorragies : RR = 1,11, IC95% = 0,67-1,82). Ces événements indésirables n'ont pas été pris en compte dans le modèle.

Enfin, en l'absence de données sur la TM à long terme, nous avons fait l'hypothèse que l'évolution des patients dans les deux groupes de malades ne dépendait que de leur état de santé (indépendance, dépendance ou décès).

II.2.4 Données mobilisées dans le modèle

Les données mobilisées dans notre modèle ont fait l'objet d'une recherche approfondie dans la littérature. En complément de nos deux revues de la littérature sur les études d'efficacité et les études médico-économiques, nous avons réalisé de nouvelles recherches multi bases pour les données épidémiologiques, cliniques (études de suivi à long terme,

cohortes de patients), les utilités, les ressources et les coûts de la prise en charge globale de l'AVC ischémique. Nous avons privilégié les sources de données les plus récentes et d'origine française, puis européenne et enfin nord-américaine. Nous avons contacté les auteurs en cas de nécessité de données complémentaires non présentes dans les articles.

Les données de probabilités de transition du modèle et les données d'utilité sont détaillées dans le **Tableau 2** et les données de coûts dans le **Tableau 3**.

II.2.4.1 Données épidémiologiques

La population cible des études épidémiologiques sélectionnées pour notre modèle devait se rapprocher au maximum de notre population cible : AVC ischémique, par l'occlusion d'un gros vaisseau si possible. L'âge et les comorbidités de la cohorte étaient comparés à ceux de notre méta-analyse des six essais. Les données de handicap devaient être évaluées à l'aide de l'échelle modifiée de Rankin. Les utilités devaient être calculées à partir du score du questionnaire EQ-5D et en fonction du niveau de handicap (mRS).

Données épidémiologiques à court terme

Les probabilités de répartition dans chaque état utilisées dans l'arbre de décision à 90 jours ont été extraites de notre méta-analyse (Annexe 5), regroupant les données de 1673 patients. Nous n'avons pas choisi de privilégier celles de l'étude française, THRACE, puisque nous avons démontré dans notre méta-analyse que le taux de patients qui avaient une indépendance fonctionnelle suite à la TM était meilleur sans THRACE. Cette différence pouvait s'expliquer par deux raisons : un faible taux de recanalisation des artères dans THRACE et un délai plus important entre la perfusion de la thrombolyse IV et la TM avant l'amendement de 2012. Cet amendement permettait la réalisation de la TM avant la fin de la perfusion de la t-PA IV, suite

aux résultats de l'étude IMS III. Toutefois, nous avons réalisé une analyse en scénario sur les probabilités de THRACE.

Tableau 2. Probabilités de transition et utilités mobilisées pour l'analyse de référence du modèle

	Valeurs de référence	IC 95%	Sources	
Probabilités de répartition par état à 90 jours post-AVC après IV tPA seule				
mRS 0-2	0,323	0,2326-0,3695	(Annexe 5)	
mRS 3-5	0,505	0,4663-0,5797		
mRS 6	0,17	0,1435-0,2063		
Risque relatif (TM + IV tPA vs IV tPA) pour les événements à 90 jours post-AVC #				
mRS 0-2	1,56	1,36-1,79		
mRS 3-5 [§]	-	-		
mRS 6	0,85	0,67-1,07		
Probabilités de transition à 1 an post AVC				
Indépendant vers				
Indépendant mRS 0-2	0,9118	0,7332- 0,99°	Cohorte AVC 69	
Dépendant mRS 3-5	0,0824	0,0395-0,1253		
Décès mRS 6	0,0059	0-0, 088°		
Dépendant vers				
Indépendant mRS 0-2	0,0862	0,0127-0,1597		
Dépendant mRS 3-5	0,8362	0,7725-0,8999		
Décès mRS 6	0,0776	0-0,2132		
Probabilités de transition au-delà de 1 an post AVC				
Indépendant vers				
Indépendant mRS 0-2	0,9832	0,9340- 0,98°	(43,63)	
Dépendant mRS 3-5	0,0134	0,0127-0,0141		
Décès mRS 6	0,0034	0,0032-0,0036		
Dépendant vers				
Indépendant* mRS 0-2	0	0		
Dépendant mRS 3-5	0,9904	0,9409-1		
Décès mRS 6	0,0096	0,0091-0,0101		
Utilités				
EQ-5D mRS ≤2	0,787	0,7363-0,8389	(64)	
EQ-5D mRS 3-5	0,337	0,2309-0,4436		
EQ-5D mRS ≤2	0,8114	0,8016-0,8213		
EQ-5D mRS 3-5	0,4893	0,4557-0,5230		

AVC = accident vasculaire cérébral ; EQ 5D = échelle de qualité de vie EuroQol 5 dimensions ; IC = intervalle de confiance ; mRS = *modified Rankin scale*.

Les probabilités des états indépendants et décès du groupe thrombectomie ont été liées à celle du groupe tPA IV seule par l'intermédiaire du risque relatif.

§ Les probabilités du groupe de patients dépendants ont été calculées en déduisant les probabilités des états décès et indépendants.

° Les trois bornes supérieures d'intervalle de confiance, en gras, ont du être modifiées pour des raisons techniques relatives au modèle.

Données épidémiologiques à moyen terme

Les probabilités de transition de 90 jours à un an ont été calculées à partir des 673 AVC ischémiques de la cohorte AVC69. Cette étude de cohorte prospective multicentrique a été menée par l'équipe de recherche du Pr SCHOTT (Hospices Civils de Lyon). Tous les patients pris en charge par le SAMU, un service d'urgence ou une UNV du Rhône pour une suspicion d'AVC entre novembre 2006 et juin 2007 avaient été inclus. Le diagnostic final d'AVC ischémique était basé sur des critères cliniques confirmés par une imagerie cérébrale. L'âge moyen des patients était de 75 ans, soit supérieur à la moyenne d'âge des patients calculée dans notre méta-analyse des 6 RCT qui était de 63,7 ans.

Données épidémiologiques à long terme

Pour les probabilités de transitions à long terme (modèle de Markov), en l'absence de données françaises disponibles, nous avons utilisé les données d'une cohorte britannique, nommée *Oxford Vascular Study* (OXVASC) (63), de 91 106 patients ayant présenté un évènement vasculaire aigu (incluant les AVC, périphériques ou coronariens). Le recrutement des patients a été réalisé entre 2002 et 2007. Au total, 618 patients un AVC ischémique. L'âge moyen des patients était aussi de 75 ans. Leur capacité fonctionnelle a été évaluée à 1, 6, 12 et 24 mois après l'AVC au moyen du mRS et le suivi s'est poursuivi jusqu'en 2012 pour une évaluation de leur capacité fonctionnelle (suivi moyen de 10 ans).

La différence entre l'âge moyen des deux cohortes (OXVASC et AVC69) et celui de notre méta-analyse peut être expliquée par l'âge limite d'inclusion imposé à 80 ans dans deux RCT (THRACE, SWIFT PRIME).

Enfin, en plus de la mortalité imputable à l'AVC, nous avons appliqué dans notre modèle de Markov un taux de mortalité dit "autre cause de décès" afin d'intégrer les décès secondaires à toute autre cause, issus des données de l'INSEE 2015.

II.2.4.2 Qualité de vie des patients (utilité)

L'utilité est un critère de résultat dont l'objectif est d'intégrer la préférence d'un patient pour un état de santé. En d'autres termes, l'utilité estime la qualité de vie d'une personne. En France, les deux questionnaires validés et recommandés par la HAS sont l'EuroQoL-5D (EQ-5D) et le HUI3 (53,65). Dans quatre des six RCT, les données de qualité de vie étaient exprimées à partir des résultats du questionnaire EQ-5D distribué aux patients 90 jours après l'AVC (27,37–39). Ce questionnaire est composé de 5 items et le score s'étend de -0.3 à 1 (Annexe 7).

Dans notre modèle, nous n'avons pas pu intégrer les données d'utilités des RCT de notre méta-analyse car elles n'ont pas été exprimées en fonction du degré de dépendance fonctionnelle (score de mRS) des patients. Par ailleurs, aucune donnée de qualité de vie française en fonction de l'état de dépendance des patients n'a été publiée à notre connaissance.

Nous avons donc utilisé les scores d'utilité de la cohorte OXVASC publiés par Rivero-Arias et al. (64), malgré les différences d'appréciation de la qualité de vie entre la population britannique et française. Ces scores ont été calculés à partir des questionnaires EQ-5D distribués à des patients victimes d'un AIT ou d'AVC tout type à 1, 6, 12 et 24 mois post-AVC. Nous avons fait l'hypothèse que les utilités à 1 mois de l'étude correspondaient aux utilités à 3 mois de notre modèle.

Afin d'obtenir une proportion des patients dans chaque état (soit 3 mois pour la phase 0-90 jours, 9 mois pour la phase 90 jours à 1 an et 1 an pour les cycles du modèle de Markov) plus réaliste, les scores d'EQ-5D par mRS ont été pondérés pour chaque mRS en utilisant les effectifs de notre méta-analyse pour la phase à court terme (0-90 jours). Pour les autres phases, nous avons utilisé les effectifs de la cohorte OXVASC. Les scores EQ-5D ont ensuite été transformés en QALY en les multipliant par la survie du patient dans chaque état.

Compte tenu de la perspective adoptée dans notre ACU, les utilités des aidants familiaux (*carers disutilities*) auraient pu être intégrées mais ont été exclues par simplification.

II.2.4.3 Ressources et coûts pris en compte dans notre modèle

Les coûts de la prise en charge des patients en post-AVC pris en compte dans notre modèle ont été divisés en trois catégories, conformément à la perspective adoptée : les coûts directs médicaux, les coûts directs non médicaux et les coûts indirects.

Un certain nombre d'études de coûts françaises ont été publiées mais compte tenu de l'ancienneté de certaines d'entre elles, des différences de méthodologies employées et de postes de coûts considérés, il n'a pas été possible de réutiliser leurs données de coûts.

Chaque catégorie a fait l'objet d'une estimation fondée sur des hypothèses définies à partir des recommandations sur la prise en charge et sur le parcours de soins du patient. En l'absence de données ou en cas d'estimations trop approximatives, certains postes de dépenses ont été soit exclus de l'analyse de référence soit pris en compte en analyse de sensibilité.

Hormis les coûts de prise en charge de la phase aiguë (0-7 jours) de l'AVC estimés en fonction de la stratégie thérapeutique (patients thrombectomisés ou non), les coûts ont ensuite été estimés en fonction du degré de handicap des patients (score mRS) pour les trois phases temporelles du modèle : à court terme (0-90 jours), à moyen terme (90 jours à un an post-AVC) et phase et à long terme (au-delà d'un an post-AVC).

Tous les coûts intégrés dans le modèle sont résumés dans le **Tableau 3**. Les postes de dépenses de chacune de ces trois catégories et leurs ressources sont détaillés en Annexe 8.

Les coûts, exprimés en euros, ont été fixés sur la base des référentiels du marché économique français (salaires, matériels, consultations, tarifs de médicaments) en vigueur en 2016. Les coûts issus de la littérature ont été actualisés à l'aide de l'indice des prix à la consommation qui mesure l'inflation (source OCDE).

Les coûts correspondant à la phase pré-hospitalière (coûts du transport/transfert par ambulance, SMUR ou pompiers vers un hôpital pratiquant la thrombolyse IV ou une UNV avec plateau de NRI pour les patients éligibles à la TM) n'ont pas été pris en compte. En effet, il existe une grande hétérogénéité entre les régions concernant la prise en charge et le parcours du patient, et peu de données de coûts sont disponibles concernant la phase pré-hospitalière. Nous avons donc choisi de débiter notre modèle à l'admission du patient à l'hôpital.

Il est à noter que les coûts liés aux aidants familiaux (non professionnels) ont été comptabilisés dans la catégorie des coûts directs non médicaux.

Tableau 3. Postes de dépenses et de coûts par état de santé et par catégorie de coûts

Postes de dépense	Coûts 0-7 jours (€)	Coûts 8 - 90 jours (€)		Coûts 90 jours-1 an (€)		Coûts 1 an et plus (€)		Sources
		mRS 0-2	mRS 3-5	mRS 0-2	mRS 3-5	mRS 0-2	mRS 3-5	
Hospitalisation MCO	3487	2491	2491	-	-	-	-	ENC 2016, (66)
Procédure TM	4110	0	0	-	-	-	-	(16)
Réhospitalisation	0	239	239	180	180	-	-	(67)
Hospitalisation SSR	0	4514	6745	-	-	143	143	ENC-SSR 2014
Consultations médicales	0	83	83	202	202	23	23	(68)
Consultations paramédicales	0	367	810	1100	2638	830	2159	(68,69)
Traitement de prévention secondaire et tests biologiques	0	83	83	356	356	306	306	(17,34,70,71)
Total coûts directs médicaux t-PA IV seule	3487	7776	10451	1838	3376	1303	2632	-
Total coûts directs médicaux TM	7597							
Aidant professionnel	0	112	217	429	927	572	1224	(61,69)
Aidant non professionnel	0	493	1206	1888	5148	2517	6864	
EHPAD	0	152	991	469	3439	625	4585	ENC-EHPAD 2013 - (72,73)
Total coûts directs non médicaux	0	757	2414	2785	9513	3714	12673	-
Pertes de productivités	35	25	213	0	0	0	0	(2,74) INSEE
Total t-PA IV seule	3522	8558	13078	4624	12890	5017	15305	-
Total TM	7632							

EHPAD = Etablissement d'hébergement pour les personnes âgées dépendantes ; ENC = Etude nationale des coûts ; IV = intraveineuse ; MCO = Médecine-Chirurgie Obstétrique ; mRS = *modified Rankin Scale* ; SSR = Soins de Suite et de Réadaptation ; TM = Thrombectomie mécanique ; t-PA = activateur tissulaire du plasminogène

II.2.4.3.1 Coûts directs médicaux

Les postes de dépenses considérés dans cette catégorie ont été divisés en deux sous-catégories :

- Les coûts correspondant à la prise en charge hospitalière : hospitalisation en service de Médecine Chirurgie Obstétrique (MCO) éventuellement suivie d'un séjour en SSR
- Les coûts liés à la prise en charge ambulatoire incluant :
 - Les consultations médicales auprès d'un : neurologue, cardiologue, médecin rééducateur ou médecin généraliste ;
 - Les consultations paramédicales auprès d'un(e) : kinésithérapeute, orthophoniste, orthoptiste, psychologue ou infirmière diplômée d'état (IDE) à domicile ;
 - La consommation de traitements médicamenteux indiqués dans la prévention secondaire de l'AVC ischémique : statines, antiagrégants plaquettaires, anticoagulants oraux, antihypertenseurs, antidiabétiques (17) ;
 - Les actes de biologie recommandés dans la prévention secondaire de l'AVC : hémogramme, bilan lipidique, dosage des transaminases, HbA1c, glycémie, contrôle de l'*International Normalized Ratio* (INR) (17).

Pour les patients décédés entre 0 et 90 jours après l'AVC, nous avons utilisé le coût annuel moyen d'un patient décédé défini par Chevreul et al. (72). Actualisé à 2016, il s'élevait à 5612€. Le coût de l'acte de TM a été ajouté pour le groupe de patients thrombectomisés.

Pour les décès survenus entre 90 jours et 1 an, nous avons tenu compte des coûts cumulés sur la période précédente, 0 à 90 jours après l'AVC. Au-delà de la première année, le coût du décès a été calculé en cumulant les coûts des périodes de 0 à 90 jours, puis de 90 jours à 1 an post AVC calculés en fonction du degré de handicap des patients.

- Les coûts hospitaliers

En France, en 2016, le coût moyen d'une hospitalisation pour un patient victime d'AVC (Groupe Homogène de Malades correspondant 01M30 de niveau de sévérité 1 à 4, dont le libellé est "Accidents vasculaires intracérébraux non transitoires") est de 5977,54 € (source ENC 2016). Ce montant tient compte des coûts cliniques, médico-techniques, de logistique, de gestion et de structure.

Pour les patients thrombectomisés, le coût de la procédure de TM par *stent retriever* évalué à 4109,80 €, a été ajouté. Il comprend le coût de l'acte de TM avec anesthésie et le prix du stent. L'acte de la TM par *stent retriever* a été publié en juillet 2017 au Journal Officiel de la République Française, s'élevant à 942,20 € auquel s'ajoute l'acte d'anesthésie de 287,56 € (30). Deux stents retrievers, XP Provue et Solitaire II, ont été inscrits sur la Liste des Prestations et des Produits Remboursables pour l'indication suivante : *“Prise en charge des patients ayant un AVC ischémique à la phase aiguë, 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 stent retriever SOLITAIRE II 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” (75,76). Leur prix publié au JORF est fixé à 2880 € TTC (77,78). Le coût de la procédure est cohérent au regard des données d'une étude récente de micro-costing hospitalier réalisée par l'équipe bordelaise de Kaboré et al. (16) (coût moyen estimé à 6707 ± 2357 €).

- Les coûts en Soins de suite et réadaptation

Le coût moyen d'une hospitalisation en SSR (quel que soit le type d'établissement, privé ou public, spécialisé ou non) a été estimé en fonction du taux de patients admis en SSR

(34,8% pour un AVC ischémique en moyenne quel que soit l'âge du patient selon Gabet et al. (22)), de la durée moyenne de séjour (estimée à 46 jours (22)) et du tarif moyen journalier en France (source ENC-SSR 2014).

Tuppin et al. (79) distingue deux groupes de patients selon qu'ils aient bénéficié ou non d'un séjour dans un service de SSR avant le retour à domicile. Nous avons fait l'hypothèse que les patients s'orientant directement à leur domicile après la sortie d'hospitalisation, sans passer par un séjour en SSR, correspondaient au groupe de patients indépendants (mRS 0-2). Ainsi, les données disponibles dans l'étude de Tuppin et al. pour les patients admis en SSR ont été attribuées aux patients dépendants (mRS 3-5) de notre étude.

- Les coûts des consultations médicales

Le coût moyen des consultations médicales en ambulatoire a été calculé en fonction de trois paramètres multipliés entre eux :

- La proportion de patients ayant bénéficiée au moins d'une consultation auprès d'un médecin spécialiste ou d'un médecin généraliste,
- Le nombre moyen de consultations avec chacun de ces médecins,
- Le tarif conventionnel d'une consultation pour chacun d'entre eux (68).

Environ 15% des patients avaient eu au moins une consultation avec un neurologue (nombre moyen de visites à 3 mois de 1,2) et une consultation avec un cardiologue (nombre moyen de visites à 3 mois de 1,5) et 90% des patients avaient eu au moins une consultation avec un médecin généraliste (nombre moyen de consultations à 3 mois étant de 4) (79).

Nous avons considéré que les consultations chez le spécialiste avaient lieu dans la phase 90 jours - 1 an, car habituellement en France, les patients revoient leur neurologue à 6 mois et à 1 an post-AVC.

Pour la période 90 jours - 1 an, nous avons considéré que le patient consultait en moyenne son médecin généraliste une fois par mois.

Après un an post-AVC, une consultation de suivi chez le médecin généraliste en moyenne par an a été comptabilisée, mais aucune consultation chez le médecin spécialiste, puisque le coût était négligeable compte tenu du faible pourcentage de patients concernés.

- Les coûts des consultations paramédicales

De la même manière, le coût moyen des consultations paramédicales en ambulatoire a été calculé en multipliant trois données :

- Le taux de patients ayant au moins eu une consultation avec un : kinésithérapeute, un orthoptiste ou un orthophoniste (79),
- Le nombre moyen de consultations avec chacun de ces professionnels (79)
- Le tarif de la consultation (ou de l'acte) disponible dans la Nomenclature Générale des Actes Professionnels (NGAP) (68).

Après un an, ces consultations n'ont plus été comptabilisées dans notre ACU puisque selon la SOFMER, la plupart des patients n'a plus de rééducation motrice. Pour certaines séquelles comme l'aphasie, la rééducation peut être poursuivie jusqu'à 2 ans selon la SOFMER. Par mesure de simplicité dans notre modèle, nous avons fait l'hypothèse que la rééducation prenait fin à un an après l'AVC.

Concernant l'intervention d'une IDE à domicile, le coût moyen d'un acte infirmier variait selon sa nature en allant de 4,73 € pour une prise de sang à 15 € pour une démarche de soins infirmiers à domicile (68). Nous avons donc estimé un coût moyen de cet acte s'élevant à 10 €.

A 90 jours, selon Tuppin et al. (79), 47,3% des patients avaient au moins une visite ou un acte avec un nombre moyen de 51.

Après 90 jours, l'intervention d'une IDE à domicile était basée sur l'étude de Matchar et al. (61) précisant le nombre moyen d'heures passées avec le patient. Le taux de rémunération horaire d'une IDE s'élevait à 13,84 € selon la Convention collective nationale de la branche de l'aide, de l'accompagnement, des soins et des services à domicile du 21 mai 2010 (Catégorie E, en tenant compte de la prime mensuelle) (69).

- Le coût moyen de la prévention secondaire médicamenteuse

Le coût moyen de la prévention secondaire médicamenteuse par patient a été estimé en tenant compte trois paramètres :

- Le coût moyen journalier par classes thérapeutiques recommandées de la HAS en prévention secondaire de l'AVC ischémique (17) : statines, antiagrégants plaquettaires, anticoagulants oraux, antihypertenseurs, antidiabétiques,
- Le nombre moyen de comprimés consommés par jour,
- La proportion de patients concernés par chaque classe de médicament (34).

Le coût moyen par classe a été calculé sur la base du prix du médicament TTC en 2016 d'après la base des médicaments et information tarifaire (71).

Il est à noter que dans l'étude de Bushnell et al. (34), seule la warfarine était considérée. En France, étant donné que les anticoagulants oraux directs (AOD), apixaban, dabigatran et rivaroxaban, ont eu l'autorisation de mise sur le marché depuis 2012 dans l'indication de la prévention secondaire dans la fibrillation auriculaire non valvulaire, nous avons estimé le taux de patients traités par chacun de ces AOD sur la base des ventes d'anticoagulants en France en 2013 disponibles sur le site de l'ANSM (80).

Le traitement de prévention secondaire est pris en compte dans les trois phases temporelles du modèle dès lors que le patient sort de l'hôpital.

- Le coût moyen du suivi biologique

Les tests biologiques pris en compte correspondaient à ceux de la surveillance du traitement médicamenteux indiqué en prévention secondaire et dont le coût n'était pas négligeable.

Le coût moyen de la prévention secondaire biologique par patient a été estimé en tenant compte trois paramètres :

- Les coûts des analyses suivantes : hémogramme, bilan lipidique et transaminases pour les statines, hémoglobine glyquée (HbA1c) pour les antidiabétiques oraux et mesure de l'INR pour les anti-vitamines K. Les tarifs de ces tests ont été tirés de la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale (NABM, (70)).
- Le nombre moyen de tests réalisés par patient est basé sur les Résumés des Caractéristiques de chaque médicament et sur les recommandations de la HAS pour chaque traitement (17).
- La proportion de patients concernés, qui correspondait au taux de patients consommant les différentes classes médicamenteuses.

II.2.4.3.2 Coûts directs non médicaux

Les coûts directs non médicaux pris en compte étaient le temps passé par des aidants professionnels non médicaux (aide-ménagères et auxiliaires de vie), le temps aidants non professionnels (membre de la famille ou de l'entourage du patient, proche ou voisin) et le coût moyen d'hébergement dans des institutions non médicalisées comme les EHPAD.

- Le coût des aidants professionnels non médicaux

Le coût de l'intervention d'un ergothérapeute de ville a été exclu par manque de donnée disponible. Une des raisons est certainement le fait que la plupart des ergothérapeutes interviennent dans le cadre d'un séjour du patient en service de SSR (Groupe SOFMER-FEDMER, 2011, Parcours de soins en MPR « le patient après AVC »).

Les ressources relatives aux aidants professionnels non médicaux ont été documentées dans la publication de Matchar et al. (61). Toutefois, les rémunérations horaires que nous avons utilisées ont été extraites de la Convention collective nationale de la branche de l'aide, de l'accompagnement, des soins et des services à domicile du 21 mai 2010 (Catégorie A ou C) (69).

- Le coût des aidants familiaux

Concernant les aidants familiaux, l'approche par les coûts de remplacement, appelée « *proxy good method* » a été employée en analyse de référence. Cette approche consiste à valoriser le temps des aidants familiaux comme s'ils étaient des aidants professionnels.

Pour valoriser ce coût, nous avons donc multiplié :

- Le nombre d'heures par mois passées par les aidants selon le degré de dépendance des patients (61),
- Le taux de rémunération horaire d'un aidant à domicile. Par mesure conservatrice, nous avons choisi le plus faible, correspondant au taux de rémunération de la catégorie A de la Convention collective nationale de la branche de l'aide, de l'accompagnement, des soins et des services à domicile du 21 mai 2010 (69), soit 9,53 €.
- La durée correspondant à chaque période de notre modèle.

- Le coût d'un hébergement en institution non médicalisée

Le coût moyen d'un séjour en EHPAD a été basé sur le coût annuel d'un séjour en EHPAD par patient (source ENC EHPAD 2013) pondéré par le taux de patients institutionnalisés suite à un AVC.

Selon Chevreul et al. (72), le taux de patients institutionnalisés suite à un AVC était de 15% en 2007. La répartition des patients institutionnalisés en fonction de leur dépendance fonctionnelle (mRS) a été publiée par Schnitzler et al. (73) rapportant les résultats des enquêtes Handicap-Santé menées en 2008 en France (12% de patients institutionnalisés avaient un mRS entre 0 et 2).

A long terme, nous avons conservé cette répartition de patients, sans tenir compte de l'évolution de l'âge de notre cohorte au fil des années. Il s'agit d'une hypothèse conservatrice puisque l'institutionnalisation des patients augmente avec l'âge.

II.2.4.3.3 Coûts indirects

Les coûts indirects considérés étaient uniquement les pertes de productivité des patients en activité professionnelle au moment de leur AVC ischémique. Les pertes de productivité des patients sans emploi ou retraités liées à leurs activités de loisirs, de volontariat, associatif, ont été exclues de notre ACU.

Pour cela, nous avons opté pour une approche par la théorie des coûts de friction décrite par Koopmanschap et al. (74), qui semblait la plus adaptée (74). Cette stratégie repose principalement sur les pertes de production de l'entreprise (écart de valeur entre le patient et le chômeur le remplaçant) pendant la période d'absence de son salarié, victime d'un AVC, appelée période de friction.

Dans l'AVC, cette période pouvait être assimilée à la durée moyenne d'un arrêt de travail dû à l'AVC. L'approche par coût de friction permettait d'éviter une surestimation de

cette catégorie de coûts en comparaison à l'approche par la théorie du capital humain, pourtant la plus utilisée dans la littérature (81). En effet, l'approche par la théorie du capital humain tient compte de la perte de la qualité de vie du patient jusqu'à la fin de sa vie. Or cette dimension de qualité de vie est déjà prise en compte dans l'ACU par la mesure de l'utilité exprimée en QALY. Par ailleurs, le QALY permet également de mesurer la perte d'utilité pour les patients décédés.

La méthode de calcul de ce coût de friction appliquée à l'AVC ischémique revient donc à multiplier la durée moyenne d'absence du salarié, estimé à 50 jours (52), par le nombre moyen de patients concernés par un arrêt de travail par le PIB brut par habitant en France (33 640 € en 2016, source INSEE).

Afin de calculer le nombre moyen de patients concernés par un arrêt de travail post-AVC, nous avons estimé que la majorité des patients bénéficiant d'un arrêt de travail étaient ceux âgés de moins de 65 ans (25%,(2)), en activité professionnelle au moment de l'AVC (71,5% en 2015 source INSEE) ayant des séquelles (soit 30% des patients).

II.2.5 Analyses statistiques

A l'aide de notre modèle hybride (**Figure 7**), nous avons comparé les deux stratégies évaluées en calculant le ratio coût résultat différentiel (ICER), obtenu en divisant la différence de coût par la différence de la survie ajustée à la qualité de vie. Comme aucun seuil de décision n'est fixé en France, nous avons choisi de manière arbitraire une valeur seuil pour l'acceptabilité d'une stratégie de 50 000 euros/QALY.

Deux analyses en scénario ont été réalisées (**Tableau 4**). Le premier scénario consistait à utiliser les probabilités de répartition dans chacun des états de santé à 90 jours de l'essai français THRACE. L'intérêt était d'utiliser les données d'efficacité de centres français

exclusivement extraites à partir d'une cohorte importante de 414 patients. Le deuxième scénario était de se placer dans la perspective de l'Assurance Maladie permettant une comparaison avec les six ACU identifiées dans notre revue de la littérature et par conséquent une validation externe du modèle.

Tableau 4. Paramètres des analyses en scénario

Analyses en scénario	Valeurs de référence	Valeurs pour le scénario
Perspective	Sociétale* Coûts totaux [#]	Assurance maladie [§] Coûts directs médicaux [#]
Probabilités de répartition 90 jours après l'AVC après IV tPA seule		
mRS 0-2	0,301	0,421
mRS 3-5 [^]	0,505	0,446
mRS 6	0,17	0,131
Risque relatif (TM + IV tPA vs IV tPA) pour les évènements à 90 jours post-AVC[#]		
mRS 0-2	1,56	1,26
mRS 3-5 ^{&}	-	-
mRS 6	0,85	0,91
Sources	Méta-analyse (Annexe 5)	THRACE (38)

*Sociétale : Assurance maladie, Conseil départemental, patients.

[§]Assurance maladie : incluant tous les coûts de prise en charge remboursés.

[#]Coûts : se référer au tableau 2

[&]Les probabilités des états indépendants et décès du groupe thrombectomie ont été liées à celle du groupe tPA IV seule par l'intermédiaire du risque relatif.

[^]Les probabilités du groupe de patients dépendants ont été calculées en déduisant les probabilités des états décès et indépendants.

Afin de mesurer les incertitudes autour de chaque paramètre du modèle, des analyses de sensibilité déterministes univariées (*one-way*) ont été réalisées (**Tableau 5**). Selon le paramètre, l'analyse a été faite soit sur son intervalle de confiance à 95% (IC95%) pour les probabilités épidémiologiques et les utilités, soit sur la base d'une hypothèse réelle (coût à court terme et à long terme, taux d'actualisation, perspective). Cette analyse a été représentée par un diagramme de *Tornado* ou diagramme en entonnoir permettant d'identifier les paramètres qui ont le plus d'impact sur l'ICER.

Tableau 5. Paramètres des analyses de sensibilité

Variable		Valeur basse	Valeur haute
Horizon temporel (année)		2	30
Taux d'actualisation (%)		3	5
Probabilités de répartition par état (IC95%)	A 90 jours 90 jours à 1 an 1 an	cf Tableau 2	
Utilités de l'état Indépendant (IC95%)	0-90 jours	0,1841	0,2097
	90 jours-1an	0,6012	0,6160
	1 an	0,8016	0,8213
Utilités de l'état Dépendant (IC95%)	0-90 jours	0,0577	0,1109
	90 jours -1an	0,3418	0,3922
	1 an	0,4557	0,523
Coûts 8-90 jours* (IC95%) (€)	Etat indépendant	6595	11894
	Etat dépendant	10 145	18 064
Coûts post 1 an [§] (€)	Etat indépendant	3701	6333
	Etat dépendant	11715	18895

IC = Intervalle de confiance ; ICER = *Incremental Cost Effectiveness Ratio* ; QALY = *Quality Adjusted Life Years* ; SSR = Soins de Suite et de Réadaptation ; TM = thrombectomie mécanique ; tPA = activateur tissulaire du plasminogène.

*Coûts 8j-90 jours : intervalle de confiance à 95% de la durée en SSR [26-80]

§Coûts post 1 an : approche du coût d'opportunité calculé à partir du revenu moyen d'un travailleur français (14,52€/h net en 2016)

Enfin, pour évaluer la robustesse du modèle, les paramètres générant une amplitude d'ICER supérieure à 5000 €/QALY ont été repris pour effectuer une analyse de sensibilité probabiliste à l'aide d'une simulation de Monte-Carlo sur une cohorte hypothétique de 10 000 patients. Elle consiste à répéter le modèle 10 000 fois en faisant varier les paramètres sélectionnés de manière simultanée. Par mesure de simplification, ces paramètres ont été au préalable définis comme suivant une distribution triangulaire (valeur minimale, maximale et valeur la plus probable correspondant à la valeur de référence). Dans l'idéal, à l'instar des études médico-économiques incluses dans notre revue, chaque paramètre doit être associé à une distribution adaptée selon les données de la littérature (normale, Dirichlet, beta, gamma, etc ...).

L'analyse probabiliste a généré une courbe d'acceptabilité d'une stratégie coût-efficace qui nous a permis de conclure sur l'efficacité de la TM au regard des seuils conventionnels.

II.3 Résultats

II.3.1 Analyse principale

Notre modélisation a permis d'estimer que la stratégie de TM par *stent retriever* générerait un gain de 0,80 QALY tout en diminuant les coûts totaux (- 3874 €) en comparaison à la t-PA IV seule (**Tableau 6**). La TM était donc associée à un ICER négatif (-5400 €/QALY gagné) traduisant une amélioration de la qualité de vie pour un coût moindre sur 20 ans. La stratégie TM est donc dominante.

Une partie de notre modèle hybride extrait du logiciel TreeAge est annexé au mémoire (Annexe 9).

II.3.2 Analyses en scénario

L'utilisation seule des données de THRACE n'a pas montré d'impact significatif sur l'ICER pour le même horizon temporel (**Tableau 6**). Cependant, le second scénario, excluant les dépenses non prises en charge par l'assurance maladie, ne permettait plus d'affirmer une dominance de la TM. La technique restait coût-efficace, sous le seuil d'acceptabilité fixé.

Tableau 6. Principaux résultats du modèle (horizon temporel = 20 ans)

Stratégie	Total coûts	Δ coûts	Total QALY	Δ QALY	ICER
Analyse de référence					
t-PA IV	127 503	-	5,27	-	-
TM par <i>stent retriever</i>	123 629	-3 874	5,98	0,73	-5400
Analyse basée sur les données d'efficacité de THRACE					
t-PA IV	126 136	-	5,9	-	-
TM par <i>stent retriever</i>	124 386	-1750	6,35	0,45	-3 924
Analyse en perspective Assurance Maladie					
t-PA IV	48 795	-	5,27	-	-
TM par <i>stent retriever</i>	52 311	3516	5,98	0,71	4901

ICER = *Incremental Cost Effectiveness Ratio* ; IV = intraveineux ; QALY = *Quality Adjusted Life Years* ; TM = thrombectomie mécanique ; t-PA = activateur tissulaire du plasminogène.

II.3.3 Analyses de sensibilité

II.3.3.4 Analyse déterministe

La robustesse des résultats issus du modèle a été vérifiée grâce aux différentes analyses de sensibilité. Les analyses de sensibilité déterministes sont présentées graphiquement dans le diagramme de *Tornado* (**Figure 8**), nous permettant d'évaluer l'impact de chaque variable sur l'ICER. Onze variables faisaient varier significativement l'ICER de référence (différence supérieure à 5000 €/QALY) tout en conservant un ICER largement inférieure à la valeur seuil de 50 000 €/QALY. Les plus influentes étaient le taux de mortalité

à 90 jours, l'horizon temporel, le taux de patients "indépendants" à 90 jours et les coûts des patients "dépendants" à long terme.

Les résultats obtenus avec l'horizon temporel et le taux d'actualisation sont détaillés dans le **Tableau 7**. La TM devenait une stratégie dominante à partir de 9 ans après l'AVC.

Tableau 7. Résultats des analyses de sensibilité déterministes sur l'horizon temporel et le taux d'actualisation

Scenario	Paramètres	ICER (€/QALY)
Analyse de référence		-5 400
Horizon temporel (année)	2	16 393
	5	106
	10	-4624
	15	-5518
	30	-3632
Taux d'actualisation (%)	3	-5 770
	5	-5 023

ICER = *Incremental Cost Effectiveness Ratio* ; QALY = *Quality Adjusted Life Years*.

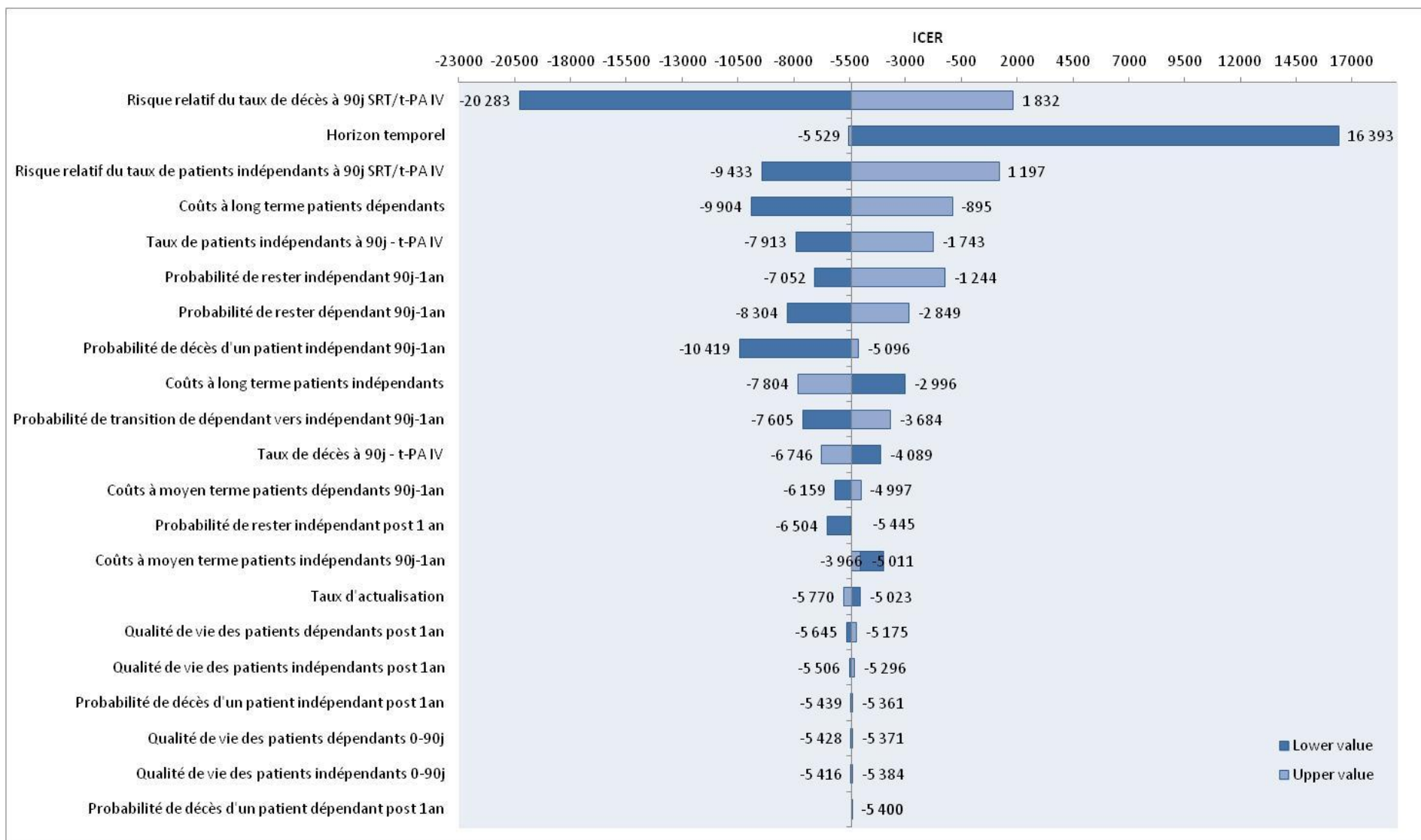


Figure 8. Analyses de sensibilité univariées : diagramme de Tornado

II.3.3.5 Analyse probabiliste

La robustesse du modèle a ensuite été évaluée par une analyse de sensibilité probabiliste. Huit paramètres ont été retenus dont sept générant une amplitude d'ICER supérieure à 5000 €/QALY auxquels nous avons ajouté la variable "coûts à long terme patients indépendants".

La simulation de Monte Carlo est visible sur la **Figure 9**.

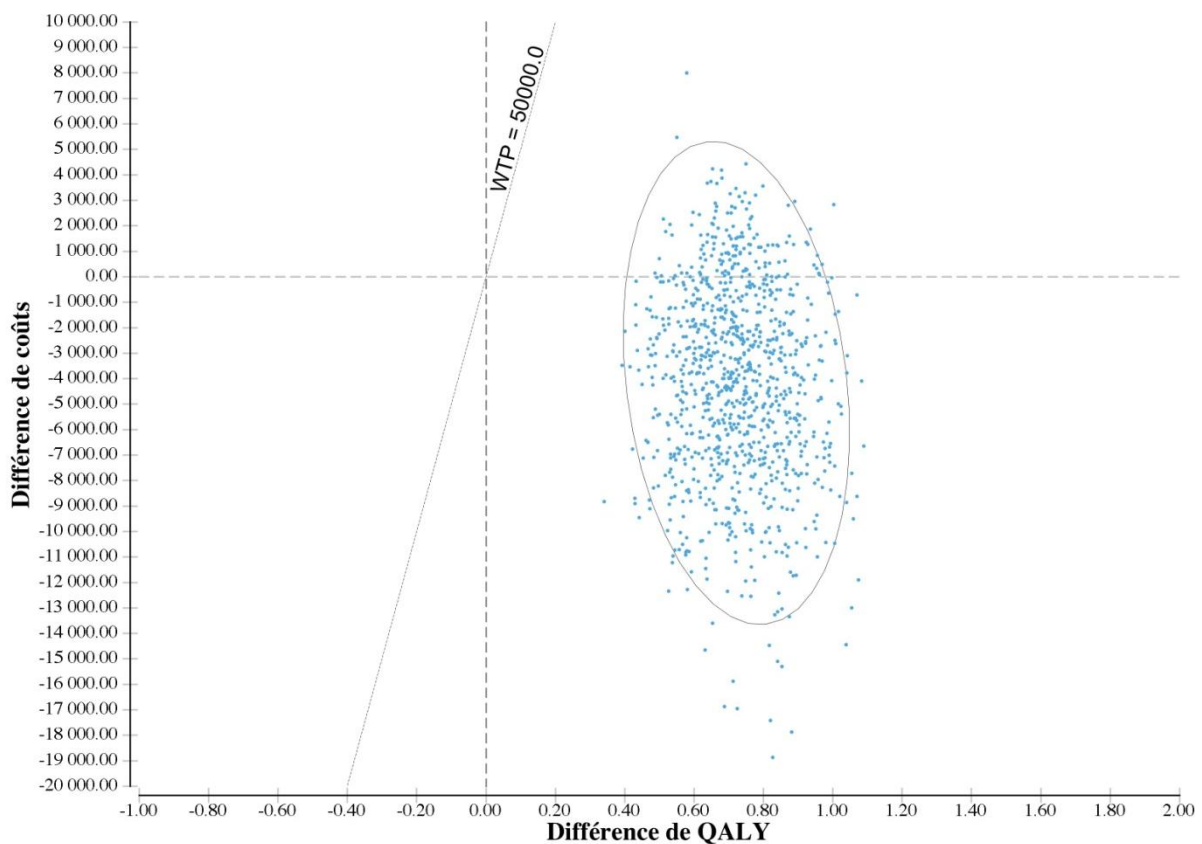


Figure 9. Analyses de sensibilité probabilistes : représentation graphique sous forme de nuage de points. Pour une raison de lisibilité du graphique, celui-ci ne représente 1000 simulations.

IV = intraveineux ; QALY = Quality adjusted Life Years. SRT = stent retriever thrombectomy ; t-PA = activateur tissulaire du plasminogène ; WTP = willingness-to-pay.

La droite passant par l'ordonnée à l'origine du graphique représente la limite d'acceptabilité d'efficacité de la nouvelle stratégie. Chaque point correspond à une valeur

d'ICER pour une simulation donnée. L'ellipse dessinée sur la figure correspond à l'intervalle de confiance à 95% de l'ICER de référence.

Tous les points situés dans le cadran inférieur droit du schéma correspondent donc à des ICER négatifs (une dominance de la TM) alors que ceux situés dans le cadran supérieur droit indiquent que la TM est coût-efficace le nuage de points restant en dessous de la courbe de la disposition à payer (*Willingness-to-pay* - WTP). Sur la base de notre simulation, l'ICER est retrouvé à -5400 €/QALY (IC95% de -17753 ; 3813). On note que l'ICER obtenu est identique à l'ICER issu de l'analyse déterministe ce qui s'explique par le choix de distribution triangulaire symétrique pour notre analyse probabiliste.

La courbe d'acceptabilité montre que la TM a 100% de chance d'être coût-efficace par rapport à la thrombolyse dès le seuil de WTP à 5000 €/ QALY (**Figure 10**).

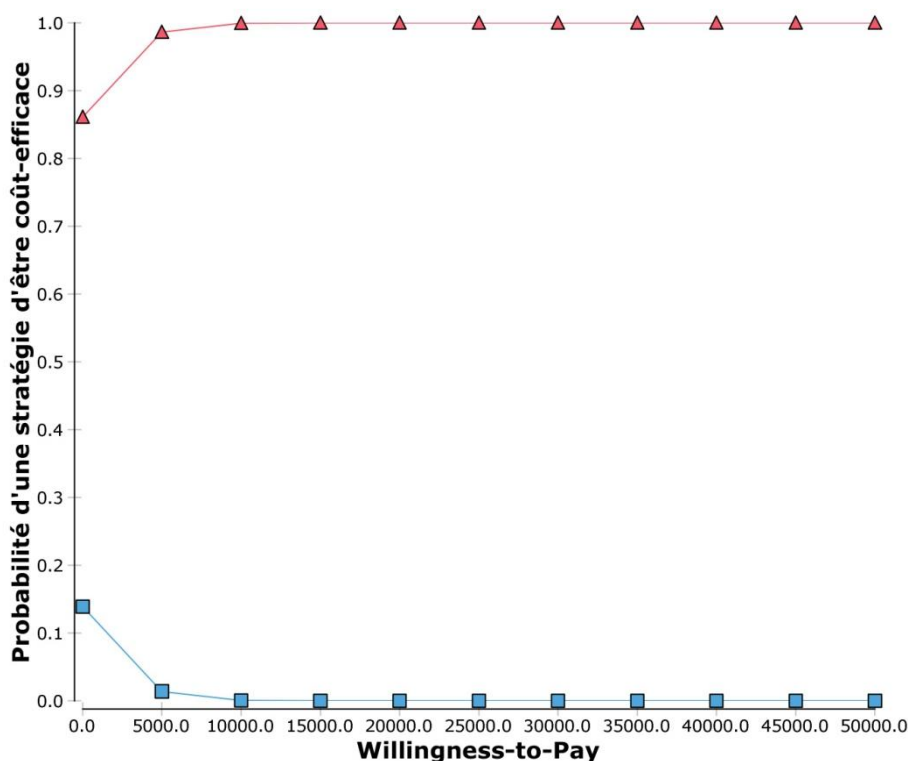


Figure 10. Analyses de sensibilité probabilistes : courbe d'acceptabilité de l'efficacité de la TM par rapport à la thrombolyse. IV = intraveineux ; SRT = stent retriever thrombectomy ; t-PA = activateur tissulaire du plasminogène.

Au total, la probabilité que la TM par *stent retriever* plus ou moins en associée à la t-PA IV soit dominante était de 85,5%, la probabilité qu'elle soit coût efficace sous le seuil d'acceptabilité fixé à 50 000€ était de 100%.

II.4 Discussion/conclusion

II.4.1 Résultat principal de l'ACU

Notre ACU a démontré que la TM par *stent retriever* est une stratégie dominante dans une perspective sociétale. Bien que les coûts de la première année soient supérieurs à ceux du traitement de référence, la TM est une stratégie générant des économies pour la société et une amélioration significative de la qualité de vie des patients à plus long terme par son efficacité clinique sur l'indépendance fonctionnelle (mRS 0-2) à 90 jours.

Dans la perspective de l'assurance maladie, la TM est une stratégie plus coûteuse et plus efficace que la thrombolyse, et est largement efficiente en considérant les seuils de décision conventionnels. Ce scénario montre l'importance de la perspective choisie dans ce type d'étude, en fonction de la maladie étudiée. La robustesse de ces résultats est attestée par les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes.

II.4.2 Comparaison aux données de la littérature (validation externe)

Notre résultat principal est concordant avec les sept évaluations médico-économiques des dispositifs de deuxième génération réalisées entre 2012 et 2015 et publiées récemment, aussi bien aux Etats-Unis, au Canada, au Royaume-Uni qu'en Suède. Trois des sept études ont démontré une dominance de la TM, alors que les quatre autres ont retrouvé un ICER acceptable et majoritairement inférieur au seuil d'acceptabilité (79% à 100% de probabilité

d'être coût-efficace pour une disposition à payer de 51500 € (US\$50 000) (40–42,45,46) et 100% dans une étude avec une disposition à payer à 10300 € (US\$10 000) (43).

Pour une perspective et un horizon temporel identiques (**Tableau 8**), notre étude a retrouvé une différence de QALY cohérente avec toutes les évaluations médico-économiques (40,41,43,44), sauf avec celle de Kunz et al. (42). En termes de différence de coûts, seulement trois études obtenaient un delta inférieur à 5000 € (42–44). Il en résulte une différence significative de l'ICER (entre 8000 à 18 000 €/QALY de différence approximative) pour deux études : Aronsson et al. (40) et Leppert et al. (41).

Tableau 8. Comparatif de notre analyse coût-utilité avec les études médico-économiques de la littérature pour une perspective et un horizon temporel donnés

Nom de l'étude	Pays	Perspective	HT	Total coûts TM (€)	Total coûts t-PA IV (€)	▲ Coût (€)	Total QALY TM	Total QALY t-PA IV	▲ QALY	ICER €/QALY
Notre étude	France	Sociétale	30	171369	175000	-3631	6,62	5,82	0,8	-3632
		AM	30	91 760	86835	4 925	6,62	5,82	0,8	6160
			20	55 141	51554	3 588	6,1	5,37	0,73	4900
			5	23 724	20230	3 494	2,41	2,13	0,29	12 174
Leppert et al.	US	sociétale	30	153 677	142 082	11 595	3,8	3,1	0,7	16564
Kunz et al.	US	AM	30	DM	DM	5156	DM	DM	1,59	3243
Aronsson et al.	Suède	AM	30	692 148	694330	-2 182	2,59	1,60	0,99	Dominant (-2167)
Ganesalingam et al.	UK	AM	20	42 920	34957	7963	4,84	3,79	1,05	7584
Xie et al.	Canada	AM	5	141 906	139 088	2818	1,48	1,27	0,21	13419

DM = donnée manquante ; HT = horizon temporel ; ICER = *Incremental cost-effectiveness ratio* ; QALY = *Quality adjusted life year* ; TM = thrombectomie mécanique

*Les études de Shireman et al. et de Lobotesis et al. n'ont pas été incluses car l'horizon temporel était dit "vie entière".

Comme expliqué dans notre revue systématique des études médico-économiques, la méthodologie (structure et durée des cycles du modèle), les sources mobilisées et les postes de dépenses considérés étaient très différents d'une étude à l'autre. Ainsi, de nombreux facteurs pourraient être à l'origine des variations de l'ICER. De plus, la qualité de vie des patients n'est pas comparable d'un pays à l'autre puisqu'elle dépend des relations sociales du patient et de son environnement. Ainsi, selon la culture du pays, les différences de qualité de vie peuvent être notables et l'impact sur l'ICER non négligeable.

Tous les paramètres très influents, identifiés dans notre revue des études médico-économiques, ont été retrouvés dans notre ACU, excepté le coût de la procédure de TM et les utilités des patients dépendants. Il est à noter que nous n'avons pas fait d'analyse de sensibilité sur l'âge de la cohorte (moyenne de 67,3 ans) mais qu'il aurait été intéressant de modifier ce paramètre à 75 ans par exemple, correspondant à l'âge moyen des cohortes OXVASC et AVC69.

Comme dans l'étude de Xie et al. (43), l'horizon temporel était responsable de grandes variations de l'ICER (13 069 €/QALY à 5 ans et augmenté à 99 277 €/QALY à 1 an). Il s'agit d'un paramètre clé à intégrer dans les analyses de sensibilité. Pourtant, ce paramètre n'a pas été intégré aux analyses de sensibilité menées dans les six autres études médico-économiques publiées à ce jour.

Par ailleurs, nos coûts n'ont pu être extraits d'études françaises déjà publiées puisque celles-ci ne les présentaient pas en fonction du degré d'indépendance fonctionnelle. Afin de valider nos données de coûts, nous pouvons toutefois les comparer aux données de la littérature. Une étude française a évalué le coût mensuel de la prise en charge médicale en ambulatoire, après l'hospitalisation initiale, à environ 220 € par mois (82), ce qui revenait à un coût direct

médical moyen à un an de 2640 €. Ce coût estimé était conforme à celui que nous avons intégré dans notre étude.

De surcroît, dans la littérature, quelques études, majoritairement européennes, ont évalué le coût de l'AVC dans une perspective sociétale. Le coût moyen pendant la première année post-AVC varie entre 5 337 € à 21 200 € (21,83–85). Cette grande variation s'explique par les différences de méthodologie, de postes de dépenses considérés et de la monnaie du pays dans lequel l'étude a été menée.

II.4.3 Forces et limites de notre étude

Notre étude est la troisième étude médico-économique sur la TM par *stent retriever* française. Deux résumés d'ACU françaises (équipes bordelaise et nancéienne) ont déjà été présentés à des congrès mais à notre connaissance, aucune n'a été publiée.

Notre travail présente plusieurs forces. Tout d'abord, les recommandations françaises élaborées par la HAS (27), et les instances européennes représentées par l'*European Network for Health Technology Assessment* (EUnetHTA) (53) ont été respectées.

Deuxièmement, les données d'efficacité à 90 jours étaient fiables, reposant sur des essais de bonne qualité méthodologique (6 RCT), et actualisées, intégrant les données de THRACE. Les probabilités de transition étaient issues de données individuelles de patient d'une cohorte multicentrique prospective (étude AVC 69).

Troisièmement, l'adoption d'une perspective sociétale, compte tenu de l'importance des coûts directs non médicaux (plus de 75% des coûts totaux après 1 an de l'AVC), a permis de refléter pleinement la charge socio-économique de l'AVC en France. Ceci est d'autant plus important que la proportion de patients jeunes victimes d'un AVC a fortement augmenté entre 1985 et 2011 selon une étude basée sur la cohorte dijonnaise (2). La proportion de patients de

moins de 55 ans victimes d'un AVC est passée de 9% entre 1985 et 1993, à 11.8% entre 2003 et 2011. En outre, tous les coûts ont été calculés conformément au contexte économique français.

Quatrièmement, les analyses de sensibilité confirment la robustesse du résultat principal. Elles nous ont permis de vérifier la cohérence des données incluses dans le modèle, et d'évaluer l'impact de nos structurants sur l'ICER.

Notre étude présente cependant quelques limites.

Le choix d'un modèle à trois états de santé peut être discuté. Bien qu'il ait été argumenté dans notre méthodologie par un manque de données disponibles pour chaque score de mRS, une distinction des scores de mRS au sein de l'état dépendant s'avère nécessaire, du fait d'une différence de coûts importante (45). En effet, selon l'étude de Shireman et al. menée en parallèle de l'essai SWIFT PRIME, le coût annuel hospitalier des patients ayant un score de mRS à 3 était de 21618\$ (USD 2015), il s'élevait à 43755\$ pour un mRS à 4 et à 64327\$ pour un mRS à 5.

La deuxième limite concernait les données mobilisées. D'une part, nous avons été contraintes de recourir à des sources étrangères pour le suivi des patients à long terme, les utilités et les ressources du fait de l'absence de données françaises. D'autres part, hormis notre méta-analyse, les sources utilisées ne respectaient pas strictement les critères de notre population cible (patients éligibles à la TM, soit les patients atteints d'AVC ischémique par l'occlusion d'un gros vaisseau). En raison de l'absence de données disponibles sur cette population, les données du modèle correspondaient à une population plus large (tout AVC ischémique dans la majorité des cas, voire tout AVC).

Enfin, le choix d'utiliser les données de Tuppin et al. (79) sur les consommations de soins (consultations médicales et paramédicales) à 6 mois de l'hospitalisation initiale de l'AVC en France en 2012 peut être discuté. En effet, l'âge de la population étudiée est inférieur à 60 ans dans leur étude. Or, selon les données des 3 registres français (2), les patients de moins de 65 ans ne représente que 21% des patients ayant fait un AVC en France (d'origine ischémique ou hémorragique). Les données de l'étude ne sont pas représentatives de la population cible. En effet, les soins procurés aux patients plus âgés peuvent être significativement différents. Ainsi, les coûts mobilisés dans le modèle à long terme sont peut-être sous-estimés.

Troisièmement, certains postes de dépenses, comme les frais de transfert des patients vers un plateau de NRI pour la réalisation de la TM, l'aménagement d'une UNV d'un plateau de NRI, l'intervention d'un ergothérapeute, l'aménagement du domicile, les aides techniques, les pertes de productivité des retraités (activité associatives ou de bénévolat) qui représentent plus de 60% des patients victimes d'un AVC, ont été exclus de notre étude. De plus, nous n'avons pas intégré les décrets d'utilités des aidants non professionnels, ni le temps perdu pour les patients pour accéder aux soins dans le cadre du suivi post -AVC. Les coûts totaux de notre modèle ont donc certainement été sous-estimés.

CONCLUSION

En conclusion, la TM par *stent retriever* est une stratégie plus efficace et moins coûteuse (dominance sur un plan médico-économique) que le traitement de référence dans une perspective sociétale, et efficiente sous la perspective de l'assurance maladie. Depuis peu, cette nouvelle procédure a fait l'objet d'un remboursement en France (création de l'acte de la TM et remboursement de certains *stents retrievers*).

En France, l'évaluation médico-économique n'est pas à ce jour un élément déterminant dans l'aide à la prise de décision. Le remboursement de la TM par l'Assurance maladie, faisant suite à l'avis de la HAS, ne s'est donc pas basé sur une évaluation médico-économique mais uniquement sur l'évaluation clinique de cette technique. Notre étude, qui démontre le bénéfice médico-économique de la thrombectomie, conforte donc la décision récente de remboursement de cette technique et apporte un éclairage complémentaire.

Il serait intéressant de mener une étude d'impact budgétaire afin d'évaluer les retombées économiques futures de cette innovation thérapeutique sur le budget de la sécurité sociale.

Malgré une efficacité largement démontrée, l'accessibilité à cette technique reste problématique. En effet, selon les données du registre nord alpin, en 2014, seulement un quart des patients éligibles ont eu accès à cette procédure. C'est pourquoi, la poursuite de l'amélioration de l'organisation de la filière AVC durant la phase aiguë est indispensable. Elle permettrait d'intensifier l'accès territorial et de favoriser l'utilisation de cette nouvelle technique prometteuse et bénéfique pour les patients.

CONCLUSIONS

MEMOIRE SOUTENU PAR : Mesdames Marine BARRAL et Sofia BOUDOUR

L'accident vasculaire cérébral (AVC) est la principale cause de handicap acquis dans les pays développés et la troisième cause de décès dans le monde. Cette pathologie constitue un problème de santé publique tant par son incidence, avec un AVC toutes les quatre minutes, que par ses conséquences en termes de séquelles neurologiques (75% des cas), de perte d'autonomie (25% des cas) et de mortalité (15 à 20% à un mois). Par conséquent, cette maladie représente un poids socio-économique pour les systèmes de santé avec un coût de prise en charge estimé en France à 8,3 milliards d'euros en 2007.

Jusqu'en 2015, le traitement de référence de la prise en charge à la phase aiguë de l'AVC ischémique était la thrombolyse par Altéplase administrée par voie intraveineuse dans les 4h30 suivant le début des symptômes. Malgré son efficacité largement démontrée, le nombre de patients traités restait limité en raison de ses nombreuses contre-indications liées au risque hémorragique et de son délai d'administration très restreint.

La prise en charge aiguë de l'AVC ischémique d'un gros vaisseau a été considérablement améliorée ces dernières années avec l'arrivée de la thrombectomie mécanique (TM). Cette technique consiste à recanaliser l'artère cérébrale obstruée au moyen d'un stent. Il a été démontré que l'utilisation des dispositifs de deuxième génération, notamment les *stents retrievers*, entraînait une diminution significative du handicap secondaire à l'AVC lorsqu'ils étaient utilisés dans un délai de 6 heures suivant le début des symptômes.

Lorsque nous avons débuté notre projet, ces dispositifs coûteux n'étaient pas remboursés et l'acte de TM non reconnu. Ainsi, leur financement restait à la charge des hôpitaux. Dans ces circonstances, nous avons réalisé une évaluation technologique complète de la TM incluant la mesure des impacts médico-économiques.

Dans un premier temps, nous avons réalisé une revue systématique des études d'efficacité, afin de synthétiser les résultats d'efficacité dont ceux d'un nouvel essai clinique contrôlé randomisé français, dont le nombre de patients inclus était significatif. Ainsi, nous avons pu implémenter les données d'efficacité et de sécurité actualisées des 6 essais publiés de notre méta-analyse dans notre analyse coût-utilité.

Dans un deuxième temps, nous avons effectué une revue systématique des études médico-économiques. L'objectif était d'identifier les modèles médico-économiques existants sur cette thématique, la méthodologie employée et les résultats de coûts et de qualité de vie obtenus.

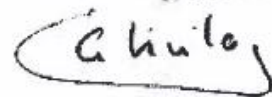
Dans un troisième temps, en l'absence d'étude médico-économique française, nous avons réalisé une analyse coût-utilité selon une perspective sociétale française. Afin d'avoir un horizon temporel optimal, nous avons eu recours à une modélisation des coûts et des résultats à long terme. Les résultats de notre ACU montrent la dominance de la TM (plus efficace et moins coûteuse) sur un horizon temporel de 20 ans. Malgré la formulation de nombreuses hypothèses pour ce modèle, la fiabilité des résultats obtenus a été confirmée par des analyses en scénario et des analyses de sensibilité sur des paramètres sensibles tels que l'horizon temporel ou la perspective.

En conclusion, la TM par *stent retriever* est une stratégie dominante, plus efficace et moins coûteuse que le traitement de référence. Cette nouvelle procédure a depuis peu fait l'objet d'un remboursement en France (création de l'acte de la TM et remboursement de certains *stents retrievers*).

Cependant, l'accessibilité à cette technique reste problématique. En effet, selon les résultats du registre nord alpin dont le recueil des données a été réalisé en 2014, seulement un quart des patients éligibles ont eu accès à cette procédure. C'est pourquoi, la poursuite de l'amélioration de l'organisation de la filière AVC durant la phase aiguë est indispensable. Elle permettrait d'intensifier l'accès territorial et de favoriser l'utilisation de cette nouvelle technique prometteuse et bénéfique pour les patients.

Le Président du Jury,
(Nom et Signature)

G. AULAGNER



VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Lyon, le



Vu, La Directrice de l'ISPB – Faculté de Pharmacie de Lyon
Pour le Président de l'Université Claude Bernard

Professeur Christine VINCIGUERRA



REFERENCES

1. Feigin VL, Norrving B, Mensah GA. Global Burden of Stroke. *Circ Res*. 2017 Feb 3;120(3):439–48.
2. Groupe des trois Registres AVC de Dijon, Brest,Lille. Comparaison des taux d'accidents vasculaires cérébraux entre les femmes et les hommes : apports des Registres de Dijon, Brest et Lille, 2008-2012. *Artic - Bull Épidémiologique Hebd*. 2016;109–17.
3. Lecoffre C, de Peretti C, Gabet A, Grimaud O, Woimant F, Giroud M et al. Mortalité par accident vasculaire cérébral en France en 2013 et évolutions 2008-2013 [Internet]. *Bull Epidemiol Hebd*. 2017 [cited 2017 Jun 3]. Available from: http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/5/2017_5_2.html
4. de Peretti C, Grimaud O, Tuppin P, Chin F, Woimant F, DMCT. Prévalence des accidents vasculaires cérébraux et de leurs séquelles et impact sur les activités de la vie quotidienne : apports des enquêtes déclaratives Handicap - santé - ménages et Handicap - santé - institution, 2008-2009 [Internet]. 2012. 1-6 p. Available from: http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=10317
5. Fery-Lemonnier LD. La prévention et la prise en charge des accidents vasculaires cérébraux en France [Internet]. 2009 [cited 2017 Sep 4]. Available from: <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/094000505/index.shtml>
6. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med*. 1995 Dec 14;333(24):1581–7.
7. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008 Sep 25;359(13):1317–29.
8. Charte de la Thrombectomie | Société Française de Neuroradiologie [Internet]. [cited 2017 May 16]. Available from: <http://www.sfnr.net/neuroradiologie-quotidien/thrombectomie/charte-thrombectomie>
9. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med*. 2013 Mar 7;368(10):893–903.
10. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2013 Mar 7;368(10):904–13.
11. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z, et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2013 Mar 7;368(10):914–23.
12. Wahlgren N, Moreira T, Michel P, Steiner T, Jansen O, Cognard C, et al. Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: Consensus statement by ESO-Karolinska Stroke Update 2014/2015, supported by ESO, ESMINT, ESNR and EAN. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc*. 2016 Jan;11(1):134–47.

13. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, Coffey CS, Hoh BL, Jauch EC, et al. 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015 Oct;46(10):3020–35.
14. Gory B, Turjman F. Thrombectomy after intravenous thrombolysis is the new standard of care in acute stroke with large vessel occlusion. *Interv Neuroradiol J Peritherapeutic Neuroradiol Surg Proced Relat Neurosci*. 2015 Dec;21(6):691–3.
15. 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*. 2016 Apr 23;387(10029):1723–31.
16. Kaboré N, Marnat G, Rouanet F, Barreau X, Verpillot E, Menegon P, et al. Évaluation médico-économique de la thrombectomie dans la prise en charge des infarctus cérébraux en France, analyse par modèle de Markov probabiliste. *Rev D'Épidémiologie Santé Publique*. 2017 May;65, Supplement 2:S64–5.
17. Haute Autorité de Santé. Prévention vasculaire après un infarctus cérébral ou un accident ischémique transitoire [Internet]. [cited 2017 May 23]. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1252051/fr/prevention-vasculaire-apres-un-infarctus-cerebral-ou-un-accident-ischemique-transitoire
18. Circulaire DGOS/R4/R3/PF3 n° 2012-106 du 6 mars 2012 relative à l'organisation des filières régionales de prise en charge des patients victimes d'accident vasculaire cérébral (AVC) - APHP DAJ [Internet]. [cited 2017 Sep 11]. Available from: <http://affairesjuridiques.aphp.fr/textes/circulaire-dgosr4r3pf3-n-2012-106-du-6-mars-2012-relative-a-lorganisation-des-filieres-regionales-de-prise-en-charge-des-patients-victimes-daccident-vasculaire-cerebral-avc/>
19. Haute Autorité de Santé - Accident vasculaire cérébral : méthodes de rééducation de la fonction motrice chez l'adulte [Internet]. [cited 2017 Sep 4]. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1334330/fr/accident-vasculaire-cerebral-methodes-de-reeducation-de-la-fonction-motrice-chez-ladulte
20. Weisscher N, Vermeulen M, Roos YB, de Haan RJ. What should be defined as good outcome in stroke trials; a modified Rankin score of 0-1 or 0-2? *J Neurol*. 2008 Jun;255(6):867–74.
21. Schmidt A, Heroum C, Caumette D, Le Lay K, Bénard S. Acute Ischemic Stroke (AIS) patient management in French stroke units and impact estimation of thrombolysis on care pathways and associated costs. *Cerebrovasc Dis Basel Switz*. 2015;39(2):94–101.
22. Gabet A, de Peretti C, Lecoffre C, Olié V. Évolution des admissions en soins de suite et de réadaptation (SSR) après une hospitalisation pour accident vasculaire cérébral, France, 2010–2014. *Rev D'Épidémiologie Santé Publique*. 2017 Mar;65, Supplement 1:S33.
23. Société Française de Médecine Physique et de Réadaptation (Sofmer), la Société Française de Neuro Vasculaire (SFNV) et la Société Française de Gériatrie et Gérontologie (SFGG). Orientation des

patients atteints d' AVC [Internet]. Mulhouse; 2008 [cited 2017 Sep 9]. Available from: https://www.sofmer.com/download/sofmer/Reco_Orientation_AVC%20_texte_court.pdf

24. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet Lond Engl*. 2014 Nov 29;384(9958):1929–35.
25. Meretoja A, Keshtkaran M, Saver JL, Tatlisumak T, Parsons MW, Kaste M, et al. Stroke thrombolysis: save a minute, save a day. *Stroke*. 2014 Apr;45(4):1053–8.
26. Porthault-Chatard S, Termoz A, Derex L, Polazzi S, Cakmak S, Nighoghossian N, et al. Effectiveness of thrombolysis in the Rhône region, France: a prospective population-based study. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc*. 2012 Oct;7(7):E13.
27. 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*. 2015 Mar 12;372(11):1019–30.
28. Bonafe A. Prise en charge des AVC à la phase aigüe : Place des techniques de désobstruction mécanique. e-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie. 2013;001–3.
29. Lapergue B, Blanc R, Gory B, Labreuche J, Duhamel A, Marnat G, et al. 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. *JAMA*. 2017 01;318(5):443–52.
30. Décision du 31 mai 2017 de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie relative à la liste des actes et prestations pris en charge par l'assurance maladie.
31. Jovin TG, Saver JL, Ribo M, Pereira V, Furlan A, Bonafe A, et al. Diffusion-weighted imaging or computerized tomography perfusion assessment with clinical mismatch in the triage of wake up and late presenting strokes undergoing neurointervention with Trevo (DAWN) trial methods. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc*. 2017 Aug;12(6):641–52.
32. DAWN trial: Mechanical thrombectomy plus medication significantly decreases post-stroke disability [Internet]. News-Medical.net. 2017 [cited 2017 Sep 8]. Available from: <https://www.news-medical.net/news/20170518/DAWN-trial-Mechanical-thrombectomy-plus-medication-significantly-decreases-post-stroke-disability.aspx>
33. Béjot Y, Daubail B, Giroud M. Epidemiology of stroke and transient ischemic attacks: Current knowledge and perspectives. *Rev Neurol (Paris)*. 2016 Jan;172(1):59–68.
34. Bushnell CD, Olson DM, Zhao X, Pan W, Zimmer LO, Goldstein LB, et al. Secondary preventive medication persistence and adherence 1 year after stroke. *Neurology*. 2011 Sep 20;77(12):1182–90.
35. 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*. 2015 Jun 11;372(24):2285–95.

36. 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*. 2015 Mar 12;372(11):1009–18.
37. 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*. 2015 Jun 11;372(24):2296–306.
38. 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 Oct;15(11):1138–47.
39. 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*. 2015 Jan 1;372(1):11–20.
40. Aronsson M, Persson J, Blomstrand C, Wester P, Levin L-Å. Cost-effectiveness of endovascular thrombectomy in patients with acute ischemic stroke. *Neurology*. 2016 Mar 15;86(11):1053–9.
41. 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*. 2015 Jul;46(7):1870–6.
42. 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*. 2016 Nov;47(11):2797–804.
43. Xie X, Lambrinos A, Chan B, Dhalla IA, Krings T, Casaubon LK, et al. Mechanical thrombectomy in patients with acute ischemic stroke: a cost-utility analysis. *CMAJ Open*. 2016 Jun;4(2):E316-325.
44. 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*. 2015 Sep;46(9):2591–8.
45. 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*. 2016 Dec 27;
46. 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*. 2016 Aug;19(8):785–94.
47. Persson J, Ferraz-Nunes J, Karlberg I. Economic burden of stroke in a large county in Sweden. *BMC Health Serv Res*. 2012 Sep 26;12:341.
48. EUnetHTA Joint Action 2, Work Package 7, Subgroup 3, Heintz E, Gerber-Grote A, Ghabri S, Hamers FF, Rupel VP, et al. Is There a European View on Health Economic Evaluations? Results from a

Synopsis of Methodological Guidelines Used in the EUnetHTA Partner Countries.
Pharmacoeconomics. 2016 Jan;34(1):59–76.

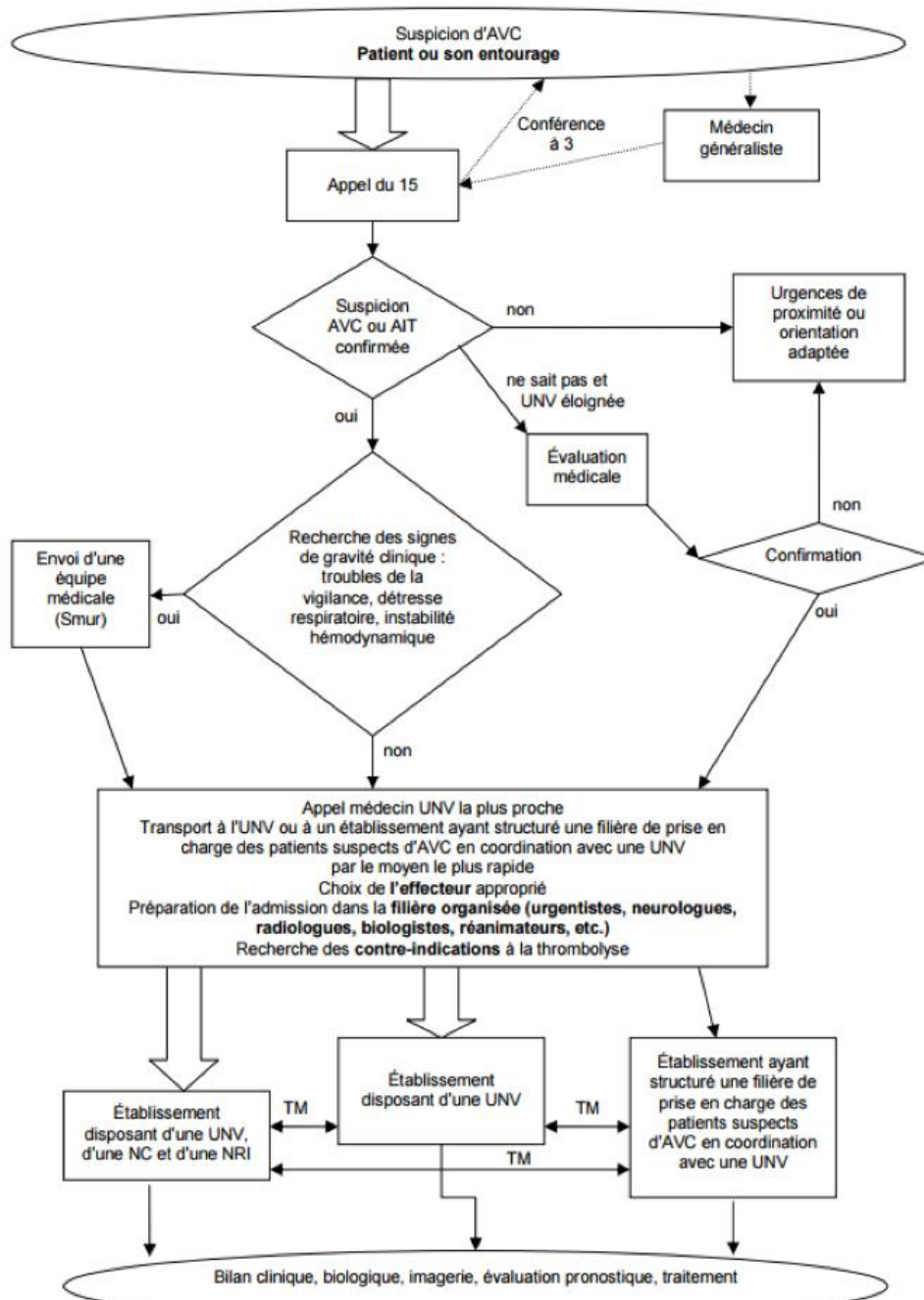
49. Mulder MJ, Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, et al. Treatment in patients who are not eligible for intravenous alteplase: MR CLEAN subgroup analysis. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc.* 2016 Aug;11(6):637–45.
50. Abilleira S, Ribera A, Cardona P, Rubiera M, López-Cancio E, Amaro S, et al. Outcomes After Direct Thrombectomy or Combined Intravenous and Endovascular Treatment Are Not Different. *Stroke.* 2017 Feb;48(2):375–8.
51. Coutinho JM, Liebeskind DS, Slater L-A, Nogueira RG, Clark W, Dávalos A, et al. Combined Intravenous Thrombolysis and Thrombectomy vs Thrombectomy Alone for Acute Ischemic Stroke: A Pooled Analysis of the SWIFT and STAR Studies. *JAMA Neurol.* 2017 Mar 1;74(3):268–74.
52. Tsvigoulis G, Katsanos AH, Mavridis D, Alexandrov AW, Magoufis G, Arthur A, et al. Endovascular thrombectomy with or without systemic thrombolysis? *Ther Adv Neurol Disord.* 2017 Mar;10(3):151–60.
53. Haute Autorité de Santé - Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS [Internet]. [cited 2017 May 16]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1499251/fr/choix-methodologiques-pour-l-evaluation-economique-a-la-has
54. Rapport de la mission présidée par Émile Quinet. L'évaluation socio-économique des investissements publics [Internet]. 2013 [cited 2017 May 31]. Report No.: Tome 1. Available from: <http://www.strategie.gouv.fr/>
55. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). General Methods. 2015 Apr. Report No.: 4.2.
56. Weinstein MC, Siegel JE, Gold MR, Kamlet MS, Russell LB. Recommendations of the Panel on Cost-effectiveness in Health and Medicine. *JAMA.* 1996 Oct 16;276(15):1253–8.
57. The guidelines manual | Guidance and guidelines | NICE [Internet]. [cited 2017 May 11]. Available from: <https://www.nice.org.uk/process/pmg6/chapter/assessing-cost-effectiveness>
58. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Guidelines for the economic evaluation of health technologies: Canada [3rd Edition]. 2006.
59. Rode G. Rééducation des accidents vasculaires cérébraux - Module « Système nerveux central et MPR » [Internet]. Lyon: COFEMER; 2008 [cited 2017 May 31]. Available from: <http://www.cofemer.fr/UserFiles/File/SNCLyon08AVC.pdf>
60. Haute Autorité de Santé - Évaluation fonctionnelle de l'AVC et kinésithérapie [Internet]. [cited 2017 May 30]. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272517/fr/evaluation-fonctionnelle-de-l-avc-et-kinesitherapie?xtmc=&xtcr=1
61. Matchar DB, Bilger M, Do YK, Eom K. International Comparison of Poststroke Resource Use: A Longitudinal Analysis in Europe. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc.* 2015 Oct;24(10):2256–62.

62. Hardie K, Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, Anderson C. Ten-year risk of first recurrent stroke and disability after first-ever stroke in the Perth Community Stroke Study. *Stroke*. 2004 Mar;35(3):731–5.
63. Luengo-Fernandez R, Paul NLM, Gray AM, Pendlebury ST, Bull LM, Welch SJV, et al. Population-based study of disability and institutionalization after transient ischemic attack and stroke: 10-year results of the Oxford Vascular Study. *Stroke*. 2013 Oct;44(10):2854–61.
64. 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*. 2010 Jun;30(3):341–54.
65. 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*. 1997 Oct;28(10):1876–82.
66. Lecoffre C, de Peretti C, Gabet A, Grimaud O, Woimant F, Giroud M, et al. L'accident vasculaire cérébral en France : patients hospitalisés pour AVC en 2014 et évolutions 2008-2014. [Internet]. *Bull Epidémiol Hebd*. [cited 2017 May 29]. Available from: http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/5/2017_5_1.html
67. Mohan KM, Crichton SL, Grieve AP, Rudd AG, Wolfe CDA, Heuschmann PU. Frequency and predictors for the risk of stroke recurrence up to 10 years after stroke: the South London Stroke Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009 Sep;80(9):1012–8.
68. ameli.fr - Nomenclature générale des actes professionnels - NGAP [Internet]. [cited 2017 May 30]. Available from: <http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/infirmiers/exercer-au-quotidien/ngap-et-lpp/ngap.php>
69. Convention collective nationale de la branche de l'aide, de l'accompagnement, des soins et des services à domicile du 21 mai 2010.
70. ameli.fr - Codage des actes biologiques - NABM [Internet]. [cited 2017 May 30]. Available from: <https://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/directeurs-d-etablissements-de-sante/codage/codage-des-actes-biologiques-nabm.php>
71. ameli.fr - Base des médicaments et informations tarifaires [Internet]. [cited 2017 May 30]. Available from: <https://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/directeurs-d-etablissements-de-sante/codage/medicaments/base-des-medicaments-et-informations-tarifaires.php>
72. Chevreur K, Durand-Zaleski I, Gouépo A, Fery-Lemonnier E, Hommel M, Woimant F. Cost of stroke in France. *Eur J Neurol*. 2013 Jul;20(7):1094–100.
73. Schnitzler A, Woimant F, Tuppin P, de Peretti C. Prevalence of self-reported stroke and disability in the French adult population: a transversal study. *PloS One*. 2014;9(12):e115375.
74. Koopmanschap MA, Rutten FF, van Ineveld BM, van Roijen L. The friction cost method for measuring indirect costs of disease. *J Health Econ*. 1995 Jun;14(2):171–89.

75. Arrêté du 7 juillet 2017 portant inscription du stent retriever SOLITAIRE II de la société MEDTRONIC France au titre V de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale.
76. Arrêté du 4 mai 2017 portant création du titre V dans la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale et portant inscription des stents retrievers TREVO PROVUE et TREVO XP PROVUE de la société STRYKER à ce même titre.
77. Avis relatif à la tarification des stents retrievers TREVO PROVUE et TREVO XP PROVUE visés à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale.
78. Avis relatif à la tarification du stent retriever SOLITAIRE II visé à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale.
79. Tuppin P, Rivière S, Rigault A, Tala S, Drouin J, Pestel L, et al. Prevalence and economic burden of cardiovascular diseases in France in 2013 according to the national health insurance scheme database. *Arch Cardiovasc Dis.* 2016 Jul;109(6–7):399–411.
80. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Les anticoagulants en France : Etudes et surveillance [Internet]. [cited 2017 Jun 5]. Available from: [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-anticoagulants/Les-anticoagulants-en-France-Etudes-et-surveillance/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-anticoagulants/Les-anticoagulants-en-France-Etudes-et-surveillance/(offset)/0)
81. Sultan-Taïeb H, Tessier P, Béjean S. Capital humain et coûts de friction. *Rev Économique.* 2009 Mar 30;60(2):293–306.
82. Spieler J-F, de Pourville G. [Cost evaluation of post-stroke outpatient care: results of a mail survey of patients in the Dijon population-based stroke registry]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 2007 Mar;36(3 Pt 1):399–403.
83. Fattore G, Torbica A, Susi A, Giovanni A, Benelli G, Gozzo M, et al. The social and economic burden of stroke survivors in Italy: a prospective, incidence-based, multi-centre cost of illness study. *BMC Neurol.* 2012 Nov 14;12:137.
84. Saka O, McGuire A, Wolfe C. Cost of stroke in the United Kingdom. *Age Ageing.* 2009 Jan;38(1):27–32.
85. Smith WS, Lev MH, English JD, Camargo EC, Chou M, Johnston SC, et al. Significance of Large Vessel Intracranial Occlusion Causing Acute Ischemic Stroke and TIA. *Stroke.* 2009 Dec 1;40(12):3834–40.

ANNEXES

Annexe 1. Schéma de la prise en charge d'un patient pour une suspicion d'AVC



NC : neurochirurgie ; NRI : neuroradiologie interventionnelle ; TM : télémédecine ; UNV : unité neuro-vasculaire

Annexe 2. Grille de cotation du NIHSS de la SFNV

Item	Intitulé	cotation	score	
1a	vigilance	0 vigilance normale, réactions vives 1 trouble léger de la vigilance : obnubilation, éveil plus ou moins adapté aux stimulations environnantes 2 coma ; réactions adaptées aux stimulations nociceptives 3 coma grave : réponse stéréotypée ou aucune réponse motrice		
1b	orientation (mois, âge)	0 deux réponses exactes 1 une seule bonne réponse 2 pas de bonne réponse		
1c	commandes (ouverture des yeux, ouverture du poing)	0 deux ordres effectués 1 un seul ordre effectué 2 aucun ordre effectué		
2	oculomotricité	0 oculomotricité normale 1 ophthalmoplégie partielle ou déviation réductible du regard 2 ophthalmoplégie horizontale complète ou déviation forcée du regard		
3	champ visuel	0 champ visuel normal 1 quadrantanopsie latérale homonyme ou hémianopsie incomplète ou négligence visuelle unilatérale 2 hémianopsie latérale homonyme franche 3 cécité bilatérale ou coma (1a=3)		
4	paralysie faciale	0 motricité faciale normale 1 asymétrie faciale modérée (paralysie faciale unilatérale incomplète) 2 paralysie faciale unilatérale centrale franche 3 paralysie faciale périphérique ou diplopie faciale		
5	motricité membre supérieur	0 pas de déficit moteur proximal 1 affaissement dans les 10 secondes, mais sans atteindre le plan du lit. 2 effort contre la pesanteur, mais le membre chute dans les 10 secondes sur le plan du lit. 3 pas d'effort contre la pesanteur (le membre chute mais le patient peut réaliser une contraction musculaire avec ou sans mouvement du membre.) 4 absence de mouvement (coter 4 si le patient ne fait aucun mouvement volontaire) X cotation impossible (amputation, arthrodèse)	Dt	G
6	motricité membre inférieur	0 pas de déficit moteur proximal 1 affaissement dans les 5 secondes, mais sans atteindre le plan du lit. 2 effort contre la pesanteur, mais le membre chute dans les 5 secondes sur le plan du lit. 3 pas d'effort contre la pesanteur (le membre chute mais le patient peut faire un mouvement tel qu'une flexion de hanche ou une adduction.) 4 absence de mouvement (le patient ne fait aucun mouvement volontaire) X cotation impossible (amputation, arthrodèse)	Dt	G
7	ataxie	0 ataxie absente 1 ataxie présente pour 1 membre 2 ataxie présente pour 2 membres ou plus		
8	sensibilité	0 sensibilité normale 1 hypoesthésie minimale à modérée 2 hypoesthésie sévère ou anesthésie		
9	langage	0 pas d'aphasie 1 aphasie discrète à modérée : communication informative 2 aphasie sévère 3 mutisme ; aphasie totale		
10	dysarthrie	0 normal 1 dysarthrie discrète à modérée 2 dysarthrie sévère X cotation impossible		
11	extinction, négligence	0 absence d'extinction et de négligence 1 extinction dans une seule modalité, visuelle ou sensitive, ou négligence partielle auditive, spatiale ou personnelle. 2 négligence sévère ou anosognosie ou extinction portant sur plus d'une modalité sensorielle		
			TOTAL	

Explication des scores X :

Annexe 3. Échelle modifiée de Rankin

Réf : Bonita R, Beaglehole R. Modification of Rankin Scale : Recovery of motor function after stroke. Stroke 1988 ; 19 (12) : 1497-1500.

0	Asymptomatique, aucun handicap
1	Symptômes minimes, handicap très peu important <ul style="list-style-type: none">• activités usuelles possibles
2	Handicap minime <ul style="list-style-type: none">• restriction de certaines activités antérieures• mais activités de la vie quotidienne non limitées ou très peu
3	Handicap modéré <ul style="list-style-type: none">• activités antérieures notablement limitées• marche, transferts et toilette sans aide : aide partielle nécessaire pour d'autres activités (habillage, bain, alimentation, etc.)
4	Handicap modérément sévère <ul style="list-style-type: none">• marche et activités de la vie quotidienne impossible sans aide• incapable de s'occuper soi-même sans assistance
5	Handicap sévère <ul style="list-style-type: none">• patient grabataire ou incapable de sortir du fauteuil• nécessité d'une supervision permanente
6	Inconscient ou état comateux
X	Handicap dû à d'autres facteurs <ul style="list-style-type: none">• évaluation impossible

Annexe 4. Recommandations de la SFNR de la prise en charge de l'AVC ischémique par TM

Recommandations générales	Niveau de preuve
La thrombectomie mécanique (TM) est recommandée à la phase aiguë dans le traitement de l'AVC jusqu'à 6 heures après le début des symptômes chez les patients qui présentent une occlusion proximale des artères cérébrales (OPAC) (carotide, cérébrale moyenne, tronc basilaire).	Grade A, Niveau 1a
La TM est réalisée en complément de l'IV tPA lorsqu'elle est indiquée (4h30) ou d'emblée en cas de contre-indications à l'IV tPA.	Grade A, Niveau 1a
La décision de réaliser une TM ne doit pas retarder la réalisation de l'IV tPA. De même, la réalisation de l'IV tPA ne doit pas retarder la TM	Grade A, Niveau 1a
La TM doit être réalisée le plus rapidement possible dès que son indication a été posée.	Grade A, Niveau 1a
La TM doit être réalisée avec des stents retrievers approuvés par les autorités de santé.	Grade A, Niveau 1a
La TM doit être réalisée par un neuroradiologue interventionnel entraîné et expérimenté, répondant aux conditions d'autorisation définies par l'arrêté du 15 mars 2010 (art. D.6124-149 du code de Santé Publique)	Grade B, Niveau 2b
D'autres systèmes de thrombectomie approuvés par les autorités de santé peuvent être utilisés sous la responsabilité du neuroradiologue interventionnel si une recanalisation artérielle peut être obtenue de façon rapide, complète et sûre.	Grade C, Niveau 2a
Le choix de la technique d'anesthésie est décidé pour chaque patient, conjointement par l'anesthésiste et le neuroradiologue interventionnel. L'objectif est de réaliser la TM dans les meilleures conditions pour le patient et le neuroradiologue, sans réduire le délai de mise en route de la TM	Grade C, Niveau 2b
La décision d'entreprendre une TM doit être prise par une équipe multidisciplinaire comprenant au moins : 1°) un neurologue et/ou un médecin compétent en pathologie neurovasculaire ; 2° un neuroradiologue interventionnel qualifié	Grade C, Niveau 5
La TM doit être réalisée dans un établissement disposant d'un centre de neuroradiologie interventionnelle autorisé dans le cadre du SIOS en cours et d'une unité neurovasculaire	Grade C, Niveau 5

Sélection des patients	Niveau de preuve
L'occlusion vasculaire doit être diagnostiquée par une méthode non invasive en première intention avant d'envisager la phase thérapeutique par thrombectomie mécanique.	Grade A, Niveau 1a
L'âge élevé (> 80 ans) n'est pas à lui seul une contre-indication à la thrombectomie mécanique.	Grade A, Niveau 1a
Les techniques d'imagerie pour déterminer la zone d'ischémie et de pénombre sont recommandées pour mieux sélectionner les patients et évaluer le bénéfice de la thrombectomie mécanique.	Grade B, Niveau 1b
Devant une ischémie étendue, l'équipe multidisciplinaire peut contre-indiquer la thrombectomie mécanique.	Grade B, Niveau 2a
Si l'imagerie des vaisseaux n'est pas possible en routine, un score NIHSS ≥ 9 dans les trois heures et ≥ 7 points dans les six heures peut être en faveur d'une occlusion des gros vaisseaux.	Grade B, Niveau 2a

Annexe 5. Article de notre revue de la littérature des études d'efficacité et courrier d'acceptation

From: JEAN PHILIPPE AZULAY (Revue Neurologique) <EviseSupport@elsevier.com>

Date: 2017-09-11 18:31 GMT+02:00

Subject: Your manuscript REVNEUROL_2017_56_R2 has been accepted

To: benjagory@gmail.com

Ref: REVNEUROL_2017_56_R2

Title: Stent-Retriever Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials including THRACE

Journal: Revue Neurologique

Dear Dr. Gory,

I am pleased to inform you that your paper has been accepted for publication. My own comments as well as any reviewer comments are appended to the end of this letter. Now that your manuscript has been accepted for publication it will proceed to copy-editing and production.

Thank you for submitting your work to Revue Neurologique. We hope you consider us again for future submissions.

Kind regards,

**JEAN PHILIPPE AZULAY
Editor-in-Chief
Revue Neurologique**

Comments from the editors and reviewers:

Have questions or need assistance?

For further assistance, please visit our [Customer Support](#) site. Here you can search for solutions on a range of topics, find answers to frequently asked questions, and learn more about EVISE® via interactive tutorials. You can also talk 24/5 to our customer support team by phone and 24/7 by live chat and email.

Copyright © 2017 Elsevier B.V. | [Privacy Policy](#)

Elsevier [B.V., Radarweg 29, 1043 NX Amsterdam, The Netherlands](#), Reg. No. 33156677.

Stent-Retriever Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials including THRACE

ABSTRACT

Background and purpose Endovascular thrombectomy has become the reference therapy of patients with large vessel occlusion (LVO). However, none meta-analysis including THRACE trial has been reported. We assessed the outcomes of stent-retriever thrombectomy added to medical care compared to medical care alone in LVO patients.

Materials and Methods We conducted a systematic review of all randomized controlled trials (RCTs) that examined stent retrievers with medical care versus medical care alone in MEDLINE, EMBASE, and Web of Science. Meta-analyses of 90-day functional outcome and mortality, and symptomatic intracranial hemorrhage (sICH) for thrombectomy and medical care alone were undertaken.

Results Six multicenter RCTs involving 1673 patients were included. Successful recanalization (modified Thrombolysis In Cerebral Ischemia 2b-3) was 71% (95% confidence interval [CI], 62% to 79%) after thrombectomy. Patients undergoing thrombectomy had significantly higher rates of 90-day functional independence (mRS 0-2) compared to those receiving medical care (odds ratio [OR]=2.14; 95% CI 1.72 to 2.67; $P<0.00001$), as well as excellent outcomes (mRS 0-1; OR=2.05; 95% CI 1.58 to 2.67; $P<0.00001$). The rate of functional independence was higher (OR=2.39; 95% CI 1.88 to 3.04; $P<0.00001$) in subgroup analysis without THRACE. The effect of endovascular therapy on 90-day mortality was inconclusive (OR=0.82; 95% CI 0.62 to 1.07; $P=0.15$). There was no higher occurrence of sICH (OR=1.11; 95% CI 0.66 to 1.88; $P=0.70$).

Conclusions Stent-retriever thrombectomy with medical care improved the 90-day functional outcomes compared to medical care alone without impact on mortality and risk of sICH in LVO patients.

Ischemic stroke is the leading cause of disability in developed countries [1]. The main therapeutic objective of acute ischemic stroke management is to recanalize the occluded cerebral artery as early as possible because of strong correlation between recanalization and good functional outcome [2]. The standard of care for ischemic stroke has been thrombolytic therapy with intravenous tissue plasminogen activator (tPA) over the last 20 years following the results of NINDS [3], and ECASS III trials [4]. Its use is however hampered by the narrow therapeutic time window (<4.5 hours) after symptom onset, and by low recanalization rates for large vessel occlusions [5]. Although endovascular therapy was shown to increase recanalization rates, three randomized controlled trials (RCTs) failed to demonstrate a clinical benefit using first-generation thrombectomy devices in 2013, that is before the wider use of stent retrievers [6-8]. In 2015, five RCTs demonstrated significant improvements in functional status (as defined by the modified Rankin Scale [mRS]) with the use of stent retrievers with tPA compared to tPA alone [9-13]. In 2016, the French THRACE (THRombectomie des Artères Cerebrales) trial including 412 patients also reported a clinical benefit of stent-retriever use combined with tPA [14]. While several systematic reviews with meta-analysis were conducted including the first five RCTs [15-17], none including THRACE trial has been reported to date.

We conducted a systematic review with meta-analysis of RCTs to assess the clinical outcomes of stent-retriever thrombectomy added to medical care compared to medical care alone in LVO patients.

Materials and Methods

Search Strategy

An electronic literature search was performed from January, 1st 2009 to October, 21st 2016, using Medline, Embase, and Web of Science, for published studies using and combining the main following keywords: "stroke", "mechanical thrombectomy", "endovascular procedures", "stents", "tissue Plasminogen Activator". The search strategy details can be asked to the corresponding author.

Selection Criteria

Studies were included if they met the following criteria: 1) Study design and publication type: All randomised clinical trials, published between January, 1st 2009 and October, 21st 2016 with no restriction of language except those presented as conference abstracts; 2) Population: Adult patients with AIS caused by proximal anterior circulation intracranial occlusion in the internal carotid artery, M1 or M2 segment of the middle cerebral artery, or A1 segment of the anterior cerebral artery; 3) Intervention: Patients treated by endovascular thrombectomy using exclusively or predominantly ($\geq 75\%$ of patients) stent retriever devices; 4) Comparators: Patients treated by medical care alone including tPA; 5) The primary outcome is the functional independence rate at 90 days, defined as modified Rankin Scale (mRS) score 0-2; Other outcomes of interest were: mortality at 90 days; adverse events: symptomatic intracranial haemorrhages (sICH) at 90 days; Recanalization (modified thrombolysis in cerebral ischemia [mTICI] score) rate in both group; National Institute of Health Stroke Score (NIHSS) at 90 days; Barthel index at 90 days. Records from the search were excluded if they did not meet the criteria listed above.

Study Selection

Records that were found after literature search were independently screened at title/abstract level by two reviewers (M.B. and S.B.). Any discrepancy was solved by consensus agreement or recourse to a third reviewer (M.V. or B.G.). Selected records were examined at full text level against the eligibility criteria using the same reviewing process. Reasons for exclusion were documented. References lists of all included studies were also examined/reviewed to identify any additional relevant studies.

Quality Assessment

Quality of included studies was assessed independently by two reviewers (M.B. and S.B.) using the Cochrane Risk of Bias Classification [18]. Like for data extraction, quality assessment was cross-checked and disagreement was resolved by consensus or via a third reviewer (X.A. or M.V.).

Data Synthesis and Analysis

The meta-analyses were conducted with REVMAN (REVMAN 5.3 Software) using a random-effects model given the possible heterogeneity of included studies and populations. Dichotomous outcomes were pooled as Odds Ratios (ORs) weighted by inverse variance of the measure in each individual trial. The choice of OR over risk ratios was taken consistently to the method used in the majority of individual studies. We undertook a sensitivity analysis by retrieving results from THRACE because of the slightly lower rate of patients that effectively benefited from thrombectomy with stent retrievers in this study. Additionally, we calculated the 95% confidence intervals (CI) on the rate of reperfusion (mTICI 2b-3) with the Wilson method and calculated a pooled estimate using the metaprop Stata command on Stata/SE 14.1 (Statacorp LP, College Station TX, USA) [19]. Publication bias assessment was planned viewing funnel plots and using Egger's test in case 10 RCTs or more would be identified. Heterogeneity was assessed with the Cochrane's Q test and the I^2 statistic.

Results

Study identification

A flow diagram of the search strategy of study selection is presented in **Figure 1**. Among the 1046 references identified by our search strategy, 1018 references were excluded based on title and/or abstract. The remaining 28 articles were assessed for eligibility at full-text level. A total of 6 articles met our inclusion criteria. Six RCTs were excluded because thrombectomy had been performed using exclusively or predominantly first-generation devices other than stent retrievers. None additional relevant studies were found in the reference lists of these RCTs.

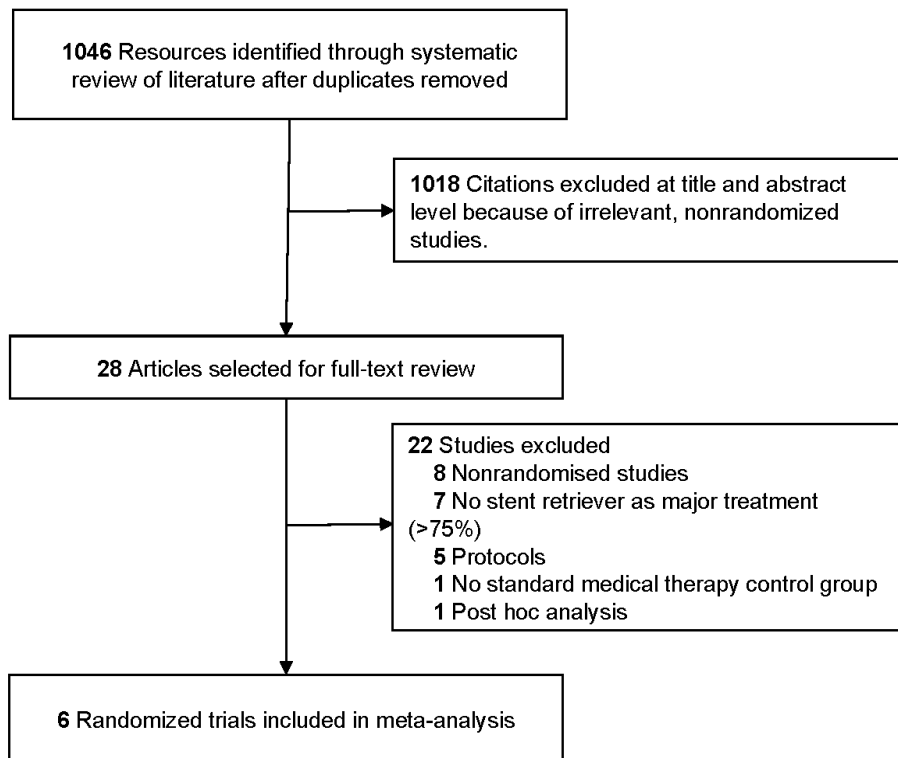


Figure 1. Flowchart of literature search and study selection

Study selection and Description of Studies

Six prospective, multicenter RCTs were included (Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands [MR CLEAN], Endovascular Treatment for Small Core and Anterior Circulation Proximal Occlusion With Emphasis on Minimizing CT to Recanalization Times [ESCAPE], Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits With Intra-arterial Therapy [EXTEND-IA], Solitaire With the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment [SWIFT PRIME], Randomized Trial of Revascularization With Solitaire FR Device vs Best Medical Therapy in the Treatment of Acute Stroke Due to Anterior Circulation Large Vessel Occlusion Presenting Within 8 Hours of Symptom Onset [REVASCAT], and THRombectomie des Artères Cerebrales [THRACE]). **Table 1** summarizes the characteristics of baseline patients and of the intervention and control arms of the included studies. Endovascular thrombectomy was performed in 826 patients, and 847 patients received standard medical care with tPA alone.

Table 1. Characteristics of baseline patients and interventions within endovascular treatment and control groups among included randomized controlled trials

Trial, Date, Countries (number of centers)	Number of patients and main selection criteria	Endovascular treatment group					Control group		
		No. of patients*	Stroke locations, No. (%)	IV tPA, No. (%)	Thrombectomy, No. (%)	Patients treated with retrievers among patients with thrombectomy, No. (%)	No. of patients*	Stroke locations, No. (%)	IV tPA, No. (%)
THRACE, 2016 France (26)	N = 414 - Age: 18-80 - <5h from onset - NIHSS: 10-25	204	- ICA: 24/204 (11.8) - M1 MCA: 176/204 (86.3) - M2 MCA: 0/204 (0) - BA: 2/204 (1.0)	204 (100)	145 (71.1)	Stent retriever: 116 (80.0)	208	- ICA: 39/208 (18.8) - M1 MCA: 164/208 (78.8) - M2 MCA: 2/208 (1.0) - BA: 2/208 (1.0)	208 (100)
ESCAPE, 2015 Canada, USA, South Korea, Republic of Ireland, UK (22)	N = 315 - Age ≥18 - <12h from onset - NIHSS: no restriction	165	- ICA: 45/163 (27.6) - M1 MCA or all M2s: 111/163 (68.1) - Single M2 MCA: 6/163 (3.7)	120 (72.7)	151 (91.5)	Stent retriever: 130 (86.1) Solitaire FR: 100 (66.2)	150	- ICA: 39/147 (26.5) - M1 MCA or all M2s: 105/147 (71.4) - Single M2 MCA: 3/147 (2.0)	118 (78.7)
REVASCAT, 2015 Spain (4)	N = 206 - Age: 18-85 - <8h from onset - NIHSS ≥6	103	- ICA: 26/102 (25.5) - M1 MCA: 66/102 (64.7) - M2 MCA: 10/102 (9.8)	70 (68.0)	98 (95.1)	Solitaire FR: 88 (89.8)	103	- ICA: 28/101 (27.7) - M1 MCA: 65/101 (64.4) - M2 MCA: 8/101 (7.9)	80 (77.7)

EXTEND IA, 2015 Australia, New Zealand (10)	N = 70 - Age ≥18 - <6h from onset - NIHSS: no restriction	35	- ICA: 11/35 (31.4) - M1 MCA: 20/35 (57.1) - M2 MCA: 4/35 (11.4)	35 (100)	27 (77.1)	Solitaire FR: 27 (100)	35	- ICA: 11/35 (31.4) - M1 MCA: 18/35 (51.4) - M2 MCA: 6/35 (17.1)	35 (100)
MR CLEAN, 2015 Netherlands (16)	N = 500 - Age ≥18 - <6h from onset - NIHSS ≥6	233	- ICA: 60/233 (25.8) - M1 MCA: 154/233 (66.1) - M2 MCA: 18/233 (7.7) - A1 or A2 ACA: 1/233 (0.4)	203 (87.1)	195 (83.7)	Stent retriever: 190 (97.4)	267	- ICA: 78/266 (29.3) - M1 MCA: 165/266 (62.0) - M2 MCA: 21/266 (7.9) - A1 or A2 ACA: 2/266 (0.8)	242 (90.6)
SWIFT PRIME, 2015 USA, France, Germany, Spain, Switzerland, Denmark, Austria (39)	N = 196 - Age: 18-80 - <6h from onset - NIHSS: 8-29	98	- ICA: 17/93 (18.3) - M1 MCA: 62/93 (66.6) - M2 MCA: 13/93 (14.0)	98 (100)	87/98 (88.8)	Solitaire FR or Solitaire 2: 87 (100)	98	- ICA: 15/94 (16.0) - M1 MCA: 72/94 (76.6) - M2 MCA: 6/94 (6.4)	98 (100)

MR CLEAN = Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands; ESCAPE = Endovascular Treatment for Small Core and Anterior Circulation Proximal Occlusion With Emphasis on Minimizing CT to Recanalization Times; EXTEND-IA = Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits With Intra-arterial Therapy; SWIFT PRIME = Solitaire With the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment; REVASCAT = Randomized Trial of Revascularization With Solitaire FR Device vs Best Medical Therapy in the Treatment of Acute Stroke Due to Anterior Circulation Large Vessel Occlusion Presenting Within 8 Hours of Symptom Onset; THRACE = THROMbectomie des Artères CERebrales; NIHSS, National Institute of Health stroke scale; ACA = anterior cerebral artery; ICA = internal carotid artery; MCA = middle cerebral artery; BA = basilar artery; IV tPA = intravenous tissue plasminogen activator.

* Intention to treat analysis

The risk of bias for each included study and for each item across all included studies is presented in **Figure 2**. No studies were found at high risk of bias for random sequence generation and allocation concealment as the randomisation systems within these multicenter trials were centralized and computerized. Given the open-label nature of the 6 RCTs, we classified the risk of bias of blinding of participants and personnel as high. We found that 50% of studies were at high risk of bias of blinding of outcome assessment as vascular neurologists that assessed mRS or adjudicators within clinical events committee may have been unblinded to treatment arm. Fifty percent of studies were either at unclear or high risk of incomplete outcome data due to missing data and/or concern on methods to input missing values. Overall, the risk of selective reporting bias was low (83%). With regards to other sources of bias, we designated 83% of studies as high risk as these were funded by medical devices manufacturers.

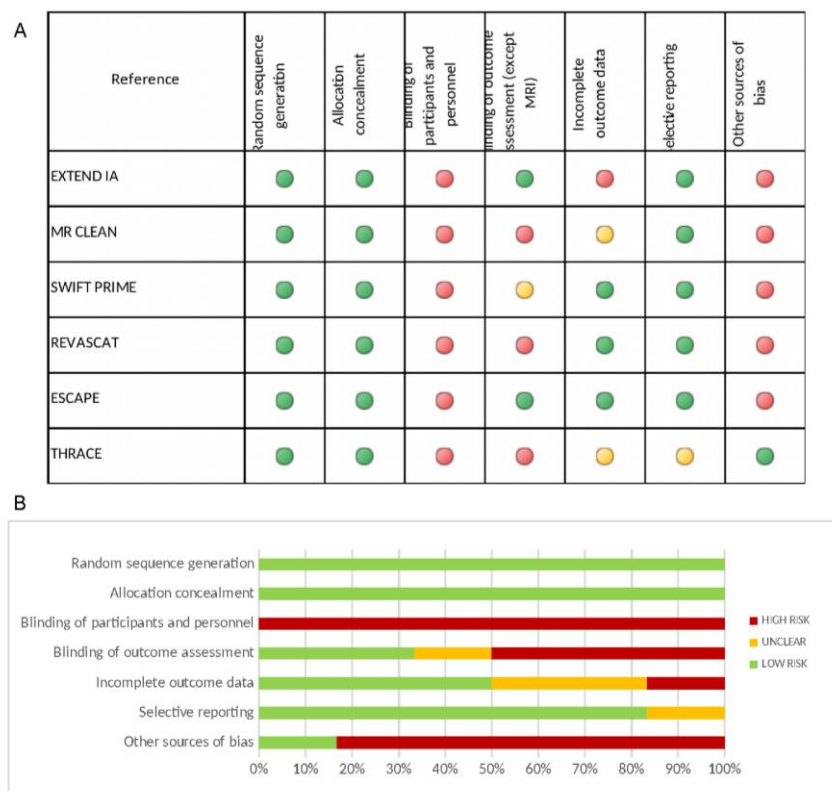


Figure 2. Risk of bias of randomized controlled trials included. *A*, Review authors' judgements about each risk of bias item for each included study. *B*, Review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies.

Effectiveness Outcomes

The pooled estimate of patients with mTICI 2b-3 after thrombectomy was 71% (95% CI, 62 to 79; **Figure 3**). All 6 RCTs demonstrated a statistically significant improvement on favourable outcomes (mRS 0-2 at 3 months; OR=2.14; 95% CI 1.72 to 2.67; $P<0.00001$; **Figure 3**). In the sensitivity analysis retrieving results from THRACE, the benefit was even higher (OR=2.39; 95% CI 1.88 to 3.04; $P<0.00001$). There were very little heterogeneity overall ($I^2=9\%$ with THRACE; $I^2=0\%$ without THRACE). All but one study (THRACE) reported a statistically significant increase of very good outcomes (mRS 0-1 at 3 months; OR=2.05; 95% CI 1.58 to 2.67; $P<0.00001$; **Figure 3**). Without accounting for the results of THRACE, the overall improvement was greater (OR=2.46; 95% CI 1.82 to 3.31; $P<0.00001$). There was also very little heterogeneity overall ($I^2=13\%$ with THRACE; $I^2=0\%$ without THRACE).

Only 3 studies (REVASCAT, ESCAPE, THRACE) reported results on the Barthel index score and showed overall a benefit of thrombectomy with stent retrievers over thrombolysis alone (score 95-100 at 3 months; OR=2.43; 95% CI 1.51 to 3.91) although there was considerable heterogeneity ($I^2=62\%$; $P=0.007$). Without THRACE, the OR was 3.01 (95% CI 2.07 to 4.39).

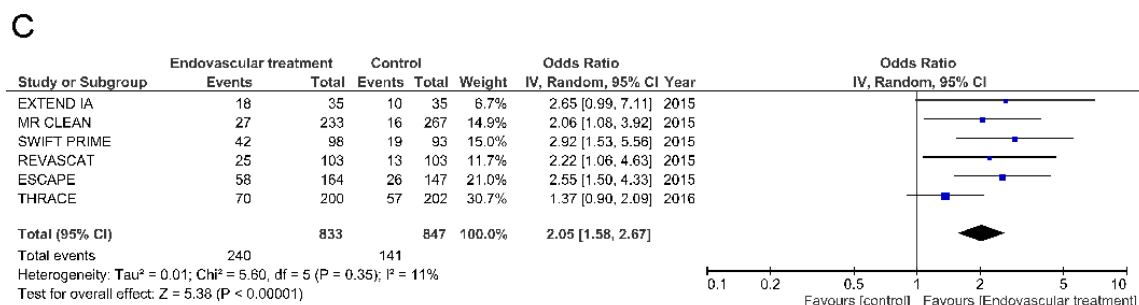
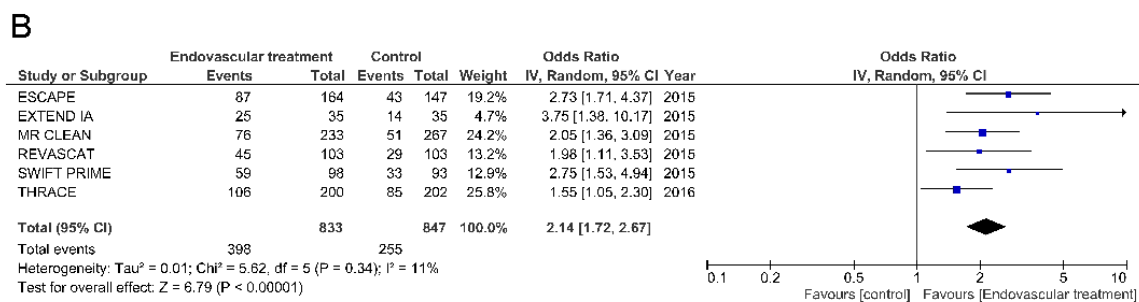
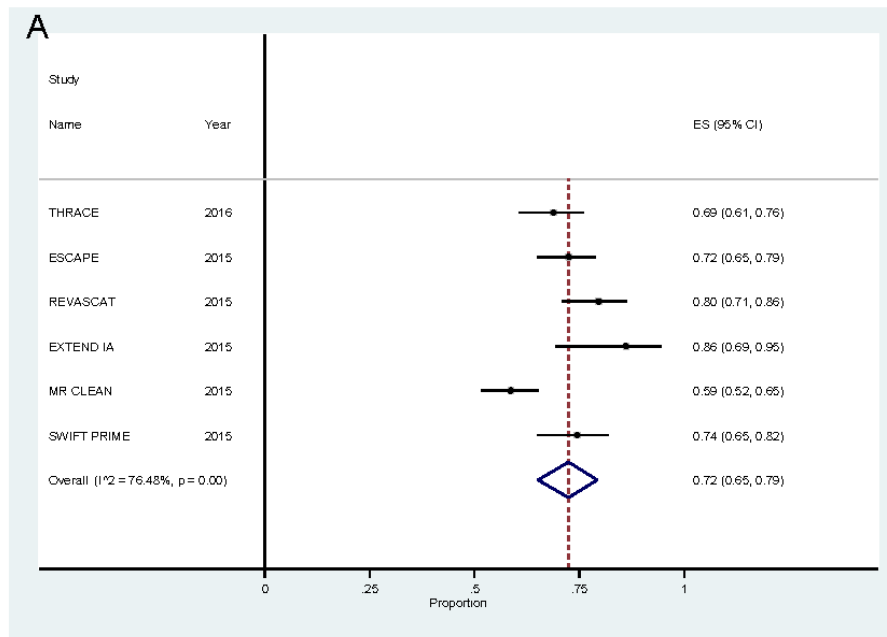


Figure 3. Functional outcomes of stent-retriever thrombectomy with tPA compared to tPA alone. A, Crude odds ratio (ORs) for successful recanalization (mTICI 2b-3) in the intervention group. Forest plot of odds ratios (ORs) for (B) favourable outcome (mRS 0-2 at 90 days), and (C) for excellent outcome (mRS 0-1 at 90 days) for stent-retriever thrombectomy versus tPA alone.

Safety Outcomes

One out of 6 studies (ESCAPE) reported a significant decrease of mortality at 3 months (OR=0.49; 95% CI 0.26 to 0.94; **Figure 4**), but thrombectomy had no impact on survival taking into account THRACE (OR=0.82; 95% CI 0.62 to 1.07) or excluding it (OR=0.78; 95% CI 0.54 to 1.12).

Symptomatic intracranial haemorrhage (sICH) was reported inconsistently across studies given the different criteria that were used, this included SITS-MOST II or ECASS II criteria [20,21]. However, results were overall consistent ($I^2=0\%$) to show that thrombectomy was not associated with higher occurrence of sICH (OR=1.11; 95% CI 0.66 to 1.88; **Figure 4**).

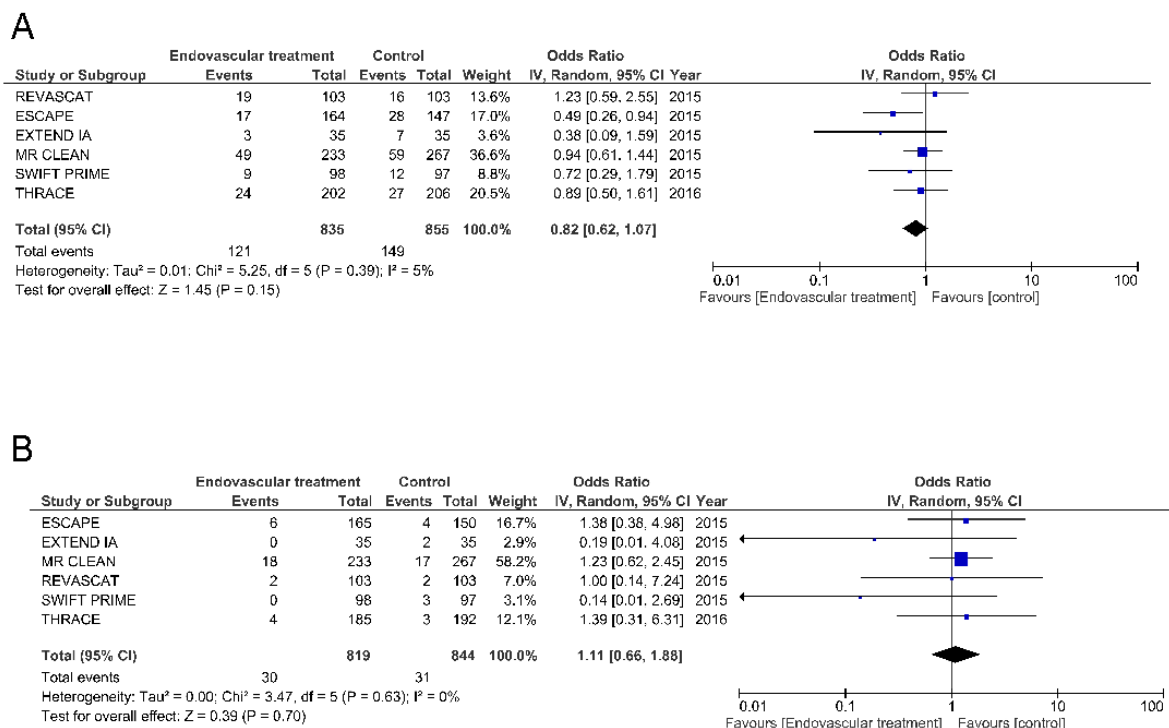


Figure 4. Safety outcomes of stent-retriever thrombectomy with tPA compared to tPA alone. Forest plot of odds ratios (ORs) for (A) mortality (mRS 6) at 90 days, and for (B) symptomatic intracranial haemorrhage.

Discussion

Our study represents to date the first meta-analysis of the 6 published RCTs enrolling a total of 1673 patients that evaluated modern endovascular therapy using stent-retriever devices compared to medical care alone in LVO patients. Although the included RCTs enrolled patients with highly variable inclusion criteria and time to reperfusion, we demonstrated that stent-retriever thrombectomy improved significantly the 90-day functional outcomes, with higher rates of excellent and favourable outcomes. In addition, stent-retriever thrombectomy, compared to medical care alone, was not associated with higher occurrence of mortality at 90 days or sICH. Previous meta-analyses have been published [16-18]; however, none had included the most recent French RCT (THRACE) including a total of 412 patients. Functional independence was higher in the sensitivity analysis retrieving results from THRACE, partially explained by the low reperfusion rate, and high delay from onset to recanalization due to the delay between the end of tPA and the beginning of the procedure (thrombectomy was started in the hour following the end of tPA in 57% and more than 1 hour in 27%) [14]. In fact, the THRACE trial was designed in 2009 (before the results of the IMS III trial [8]), and initially, all patients received infusion of tPA over 60 minutes irrespective of group assignment, and thrombectomy could be performed exclusively after the completion of thrombolysis until October 12, 2012. Unfortunately, the results of thrombectomy according to this protocol amendment (i.e. before and after 1 hour delay) are not available to date. In addition, 29% of patients assigned to the intervention group did not have thrombectomy limiting the benefit of endovascular therapy in the final analysis.

In the armatorium of LVO treatment, endovascular modalities are highly variable including intra-arterial injection of tPA, fragmentation, aspiration, and mechanical retrieval of the clot with the Merci retriever (Concentric Medical, Mountain View, CA) or stent-retriever devices. No clinical benefit with the first-generation of mechanical devices was observed, as previously reported in 3 RCTs [7-9]. Last-generation of mechanical devices (stent retrievers) represent now the reference [22,23], partially explained by a higher rate of revascularization translating positively into improved functional outcomes. Here, pooled estimate of patients with successful reperfusion after thrombectomy was 71%. As opposed to previous meta-analysis [17], our study focused only on stent retrievers, which

has the advantage to mitigate heterogeneity associated with different techniques; this was confirmed by the low heterogeneity. Present findings highlights the high effectiveness of stent-retriever thrombectomy in LVO patients and several Health Technology Assessment bodies are currently appraising this intervention within the scope of decision-making for reimbursement of thrombectomy. Some, like the French National Health Authority, have already provided positive opinions for its implementation into clinical practice [24]. These results are applicable to patients with similar baseline characteristics (NIHSS \geq 5, small infarct lesion, and proximal intracranial occlusions) treated rapidly and effectively. The crucial role of timing was recently reported in individual data patient meta-analysis with a less favourable degree of disability in each 1-hour delay to reperfusion [25]. Future RCTs will need to determine limits on NIHSS and ASPECTS score, and timing. A clear benefit of thrombectomy is presented for patients >80 years in HERMES. However, these results seem to be confirmed in routine practice. In a large prospective observational study, a significant improvement of functional outcome was observed, as well as a significant reduction of mortality [26]. In our meta-analysis, the mortality rate was not significantly reduced after stent-retriever therapy, nevertheless we observed a tendency of mortality reduction, as previously reported [16-18].

Our study has various limitations. There is the potential for publication bias as with all systematic reviews because of only positive RCTs can be published. Here, we could not assess the risk of publication bias using conventional methods (funnel plots or Egger's test) due to the small number of studies (<10). Given that three negative RCTs on the use of first-generation thrombectomy devices have been published in high impact factor journals [6-8], it makes however the risk of publication bias for RCTs on stent-retriever devices quite unlikely. One of the strength of our study is that we assessed the quality of studies using a dedicated tool for RCTs. A moderate risk of bias has been found across studies. The main limitation of the studies corresponds to their open-label nature, making these at high risk of bias of blinding of participants and personnel. However, we admit that a double-blind design with a sham control would have been unfeasible and/or non-ethical. More generally, the use of double-blind design using sham procedures for studies evaluating medical devices remains quite rare, although it can occasionally show unexpected findings [27]. Another limitation is that 50% were considered at high risk of bias of blinding of outcome assessment. Of note, only the, THRACE trial,

was funded by a public source (French Ministry of Health). A last limitation of our work is that our meta-analysis did use the results from each individual paper which does not provide results as accurate as an individual patient data (IPD) meta-analysis. We are aware that the data from THRACE will be added to the HERMES IPD meta-analysis.

In conclusion, our meta-analysis demonstrated that endovascular thrombectomy with stent retrievers in association with medical care compared to medical care alone was associated with high rates of functional independence and excellent outcome at 90 days, without negative impact on 90-day mortality in LVO patients. This study reinforces the clinical benefit of stent retrievers used in routine clinical practice of acute stroke endovascular therapy.

Fundings: None

REFERENCES

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2095-2128.
2. Rha JH, Saver JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis. *Stroke* 2007;38:967-973.
3. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581-1587.
4. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1317-1329.
5. Saqqur M, Uchino K, Demchuk AM, et al. Site of arterial occlusion identified by transcranial doppler predicts the response to intravenous thrombolysis for stroke. *Stroke* 2007;8:948-954.
6. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013;368:904-913.

7. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013;368:914-923.
8. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med* 2013;368:893-903.
9. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:11-20.
10. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:2296-2306.
11. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:1019-1030.
12. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015;372:1009-1018.
13. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 2015;372:2285-2295.
14. Bracard S, Ducrocq X, Mas JL, et al. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2016;15:1138-1147.
15. Touma L, Fillion KB, Sterling LH, et al. Stent retrievers for the treatment of acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Neurol* 2016;73:275-281.
16. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet* 2016;387(10029):1723-1731.
17. Chen CJ, Ding D, Starke RM, et al. Endovascular vs medical management of acute ischemic stroke. *Neurology* 2015;85:1980-1990.
18. Higgins Julian PT, Altman Douglas G, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343:d5928.

19. Nyaga VN, Arbyn M, Aerts M. Metaprop: a Stata command to perform meta-analysis of binomial data. *Arch Public Health* 2014;72:39.
20. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 2007;369:275-282.
21. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet* 1998;352:1245-1251.
22. Saver JL, Jahan R, Levy EI, et al. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet* 2012;380:1241-1249.
23. Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, et al. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *Lancet* 2012;380:1231-1240.
24. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2624413/fr/evaluation-de-thrombectomie-des-arteres-intracraniennes-par-voie-endovasculaire-rapport-d-evaluation-technologique.
25. Saver JL, Goyal M, van der Lugt A, et al. Time to treatment with endovascular thrombectomy and outcomes from ischemic stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2016;316:1279-1288.
26. Minnerup J, Wersching H, Teuber A, et al. Outcome after thrombectomy and intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke: a prospective observational study. *Stroke* 2016;47:1584-1592.
27. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med* 2014;370:1393-140

Annexe 6. Article de notre revue de la littérature des études médico-économiques

A systematic review of economic evaluations on Stent-Retriever Thrombectomy for

Acute Ischemic Stroke

Sofia Boudour*, MPH and PharmD candidate; Marine Barral*, MPH and PharmD candidate; Benjamin Gory, MD, PhD; Caroline Giroudon, information specialist; Gilles Aulagner, PharmD, PhD; Anne-Marie Schott, MD, PhD; Francis Turjman, MD, PhD; Marie Viprey, PharmD, MPH; Xavier Armoiry, PharmD, PhD

* These authors contributed equally to the manuscript

From Hospices Civils de Lyon, UMR-CNRS 5510, MATEIS University Claude Bernard Lyon 1, Bron, France (S.B., G.A., X.A.); Hospices Civils de Lyon, Pôle IMER, Lyon, F-69003, France; Univ. Lyon, University Claude Bernard Lyon 1, HESPER EA 7425, F-69008 Lyon, France, (M.B., M.V., A.M.S.); Hospices Civils de Lyon, Neurologic Hospital Pierre Wertheimer, Department of Interventional Neuroradiology/FHU IRIS, Bron, France (B.G., F.T.); Hospices Civils de Lyon, Central Documentation Department, Lyon, France (C.G.); University of Warwick, Warwick medical school, Division of Health Sciences, Gibbet Hill road, CV47AL Coventry, England (X.A.).

Correspondence to Xavier Armoiry, PharmD, PhD, Division of Health Sciences, Warwick Medical School, University of Warwick, CV47AL Coventry ; +44 (0)24761 51194; X.Armoiry@warwick.ac.uk

Word Count 2293

ABSTRACT

Introduction Our objective was to review economic evaluations on stent-retriever thrombectomy (SRT) added or not to intravenous (IV) tissue plasminogen activator (t-PA) in acute ischemic stroke (AIS) due to large-vessel occlusion (LVO).

Methods We conducted a systematic review using electronic databases (including Medline, Embase, Cochrane Database, Web of Science) over the 2009-2016 period. Inclusion criteria: any publication type reporting the incremental cost-effectiveness ratio of SRT added or not to IV t-PA in people with AIS secondary to LVO. Quality assessment was undertaken with the Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) and the Philips' checklists.

Results Seven original articles (four from North America/three from Europe) reporting cost-utility models were included. The perspective was the healthcare system in six studies, and societal in one. The time horizon was lifetime (minimum 20 years) in all but one studies where it was 5 years. Overall, studies were rated of good quality (mean score: 79%; range: 70-90). Data sources, efficacy outcomes and other input parameters were heterogeneous across studies. In three studies, SRT was the dominant option (less expensive and more effective). In four studies, SRT was more expensive and generated more Quality-adjusted life years but had a high probability (79% to 100%) to be cost-effective using conventional thresholds.

Conclusions Despite the difficulty of comparing economic evaluations with various study design, overall, this review shows that SRT added to IV t-PA is likely to be cost-effective or even dominant. This finding is consistent with the opinion from several Health Technology Assessment bodies recommending SRT.

Keywords stroke; fibrinolysis; neuroradiology; systematic reviews; health economics.

INTRODUCTION

Acute ischemic stroke (AIS) is a leading cause of disability in industrialized countries and is the third cause of death worldwide.[1] Over the last two decades, the gold standard therapy has been intravenous (IV) thrombolysis with tissue plasminogen activator (t-PA) administered within 4.5 hours after symptoms onset.[2] Given the modest effectiveness of IV t-PA in AIS secondary to large vessel occlusion (LVO),[3] endovascular approaches using mechanical thrombectomy devices have been tested but initially showed disappointing results. [4–6] More recently, second-generation devices represented by stent-retrievers have demonstrated their effectiveness in six randomized controlled trials (RCT) that reported significantly improved functional outcomes compared to IV t-PA alone.[7–11] Stent-retriever thrombectomy (SRT) added to IV t-PA is the new standard care in patients with LVO within 6 hours after symptoms onset.[12–14] While the clinical benefit of SRT is undisputable, the economic impact of SRT has been a matter of debate given the significant cost of stent-retrievers and the substantial target population. Conversely, the added costs of SRT are likely to be offset by a much improved health-related quality of life (HRQoL) along with a reduced economic burden in people with improved functional outcomes which advocates for the use of cost-effectiveness approaches.

In order to assess the evidence on the cost-effectiveness of SRT, we aimed to systematically review economic studies of SRT added or not to IV t-PA.

METHODS

Search strategy

We undertook a comprehensive literature review using electronic databases (Medline, Embase, Cochrane Database including Cochrane Library, Wiley, NHS EED, and HTA database, Web of Science, Science Direct, Research Papers in Economics, the Cost-effectiveness Analysis Registry and international meeting abstracts [ISPOR, IHEA, EUHEA]). We used the Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis (PRISMA) guidelines for the literature search.[15]

The search strategy included the main following keywords: “stroke”; “cost”; “economic”; “thrombectomy” (Appendix 1 - online supplementary).

Selection criteria

Our inclusion criteria were: 1)- Study design/publication type: all cost-effectiveness/cost-utility studies reporting the incremental cost-effectiveness ratio (ICER), published over 2009-2016 in French or English language, except letters, editorials and commentaries; conference abstracts were included for completeness; 2)- Population: adults with AIS secondary to LVO; 3)- Intervention: SRT (used exclusively or predominantly [$\geq 75\%$ of cases]) provided as stand-alone or in combination with IV t-PA; 4)- Comparators: IV t-PA alone.

Study selection, data extraction and study quality assessment strategy

The identified records were independently screened at title/abstract level by two reviewers. Any discrepancies were solved by consensus or with a third reviewer. Selected records were examined at full-text level against the eligibility criteria using the same process. References lists of all included studies were also examined to identify any additional relevant studies.

Data extraction and quality assessment were performed by two reviewers independently, and cross-checked. Any discrepancies were resolved through a consensus or with a third reviewer. All costs were converted in US Dollar (US\$) using the appropriate exchange rates. We assessed the quality of studies using two validated checklists: 1)- the Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) checklist[16] which is composed of 24 items to optimize reporting of health economic evaluations divided in 6 main categories (title and abstract, introduction, methods, results, discussion, and other); 2)- the Philips' checklist[17] which is more specialized to methodological quality of economic modeling studies and comprises 58 items. For economic evaluations conducted alongside clinical trials, we utilized the CHEERS checklist alone. We attributed a "yes" or "unclear" or "no" to each item corresponding to a numeric value of 1 for yes, 0,5 for unclear and 0 for no. A mean quality score was calculated to each study in column and to each item in line. As previously indicated, we included conference abstracts for completeness but these were not quality assessed.

RESULTS

Studies identification and characteristics

Of the 1847 identified records, 1825 were excluded at title/abstract level leaving 20 to be examined at full-text. After the exclusion of nine records not meeting our inclusion criteria, we selected six original articles and five conference abstracts. A further original article was detected from search strategy alert and included (**Figure 1**). The main characteristics and outcomes of studies presented as conference abstracts are shown in online supplementary Table S1.

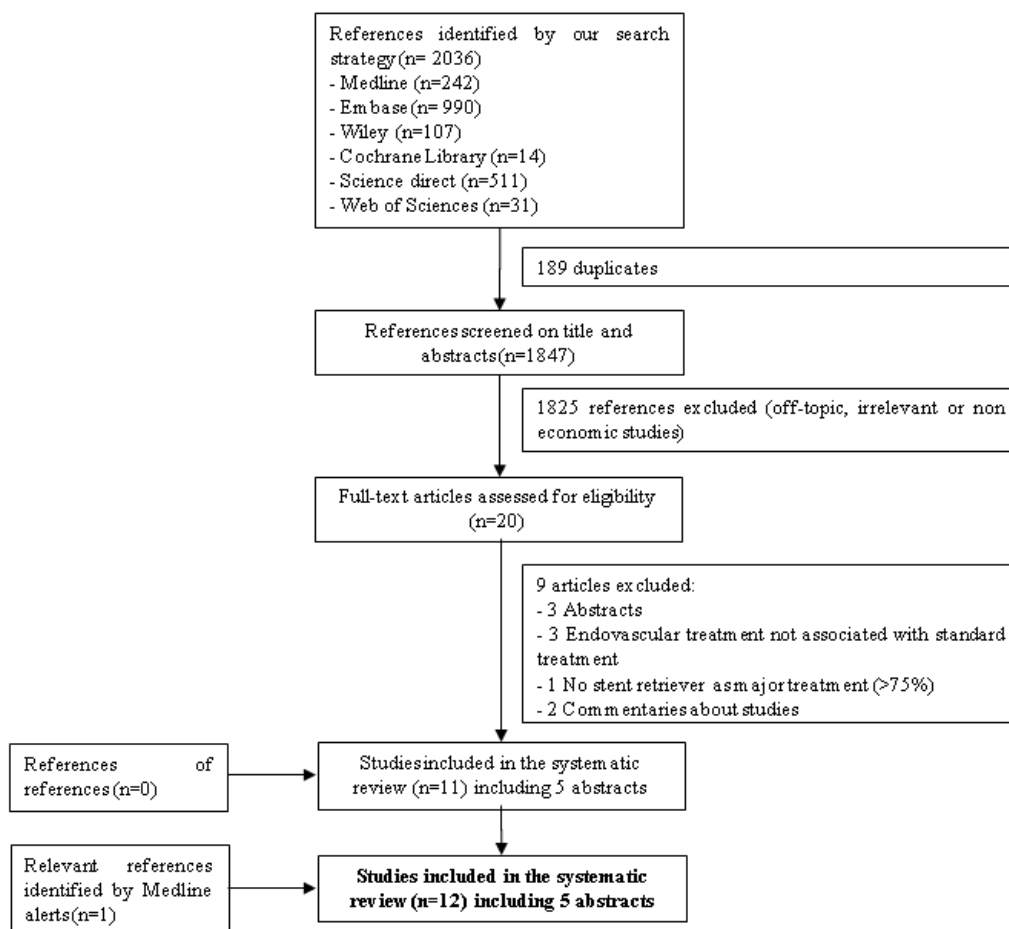


Figure 1. Flow chart of the literature review

The review was focused on seven full-text articles (**Table 1**). All studies were cost-utility analysis (CUA) using the patient’s life expectancy weighted by a valuation of the HRQoL as health outcome. Three studies were set in Europe [18–20] and four in North America.[21–24] The perspective was the Country Healthcare system in six studies.[18–20,22–24] In the seventh study that used a societal perspective,[21] indirect costs were not included. The time horizon was lifetime (minimum of 20 years) in six studies[18–22,24] and five years in one study.[23] A discount rate was applied to future costs and health effects consistently with guidelines.[25–28] In the base-case analysis, the considered population was the same compared to that from whom effectiveness data were used, with an age range of 65-71 years for stroke onset.

Table 1. Study Characteristics

Author (year)	Country	Time horizon (year)	Perspective	Discount rate (%)	Model structure	Cycle length	Patients age (year)
Leppert et al. (2015)	US	30	Societal	3	- ST: 7 mRS score - LT: 7 mRS score	1 year	65
Kunz et al. (2016)	US	30	HS	3	- ST: 7 mRS score - LT: 7 mRS score	1 year	68
Shireman et al. (2016)	US	lifetime	HS	3	- ST: 7 mRS score - LT: 7 mRS score	2 cycle lengths: - 1st year: 1 month - After: 1 year	66
Ganesalingam et al. (2015)	UK	20	HS	3.5	- ST: 3 states - LT: 3 states	3 months	Unknown
Lobotesis et al. (2016)	UK	lifetime	HS	3.5	- ST: 7 mRS score - LT: 7 mRS score	2 cycle lengths: - 1st cycle: 275 days - After: 1 year	66
Aronsson, et al. (2016)	Sweden	30	HS	3	- ST: 7 mRS score - LT: 7 mRS score	1 year	67.2
Xie et al. (2016)	Canada	5	HS	5	- ST: 3 states - LT: 3 states	1 month	Mean age ranged from 65 to 71

HS = Healthcare system; LT = long term (after 90 days); mRS = modified Rankin Scale; ST = short term (90 days)

Overall, choices between data sources were heterogeneous and inadequately justified (**Table 2**). Illustratively, effectiveness data were either obtained from the authors' own literature review,[18,19,23] the use of a published individual-patient data (IPD) meta-analysis,[22] or the analysis from a single RCT (MR CLEAN[21] or SWIFT PRIME[20,24]). In one study,[24] the CUA was conducted alongside a RCT which enabled to use IPD for the acute phase (90 days).

Utility values were extracted from various sources that used several quantifying methods such as the EuroQol-health-questionnaire, the person trade-off procedure developed by the World Health Organization Global Burden of Disease Project, or the time trade-off (TTO) method. Utility weights were derived from different methods. For example, Kunz et al. combined the outputs of three studies that used different methods to quantify utilities (EQ-5D, person trade off and TTO) with no explanation on the method used to combine these.[22]

In three studies,[22–24] patient subgroup analyses were undertaken accounting those from the ESCAPE RCT conducted in Canadian centers,[24] those with a severe neurological deficit based on National Institutes of Health Stroke Scale,[23,24] or those with a specific vein occlusion (M2 occlusion) or a low Alberta Stroke Program Early CT score (ASPECTS).[22]

Table 2. Data sources for model inputs parameters

Author (year)	Efficacy outcomes	Recurrent stroke	Death probability	Transitional probabilities	Utilities	Costs
Leppert et al. (2015)	MR CLEAN	Fagan et al (1998)		Samsa et al. (1999)		
Kunz et al. (2016)	HERMES*†	Pennlert et al. (2014)	Samsa et al. (1999) Arias et al. (2011)	Samsa et al. (1999)	- Chaisinanunkul et al. (2015) - Rivero-Arias et al. (2010) - Hong et al. (2009)	-ST‡: Earnshaw et al.(2009) -LT‡: Chambers et al. (2002); Earnshaw et al.(2009); - NIS (2012)
Shireman et al. (2016)	SWIFT PRIME	Cohort of 958 patients from US centers linked to NDI	-NDI -Hankey et al. (2007)		SWIFT PRIME	- ST: SWIFT PRIME - LT: Cohort of 958 patients from US centers linked to NDI - Mitchell et al. (1995)
Ganesalingam et al. (2015)	5 RCT* Unclear review	- ScHARR. (2014)§ - Morris et al. (2011)	ScHARR. (2014)§	- ScHARR. (2014)§ - Morris et al. (2011) - Wahlgren et al. (2007)	-Dorman et al. (1997) - Morris et al. (2011) -Sandercock et al. (2002)	- British National Formulary. - ScHARR. (2014)§ - Curtis et al. (2013) - Neuro C. Codman (2013)
Lobotesis et al. (2016)	SWIFT PRIME	Mohan et al (2011)	-Slot et al (2009) -Office for National Statistics, UK (2014)	-Slot et al (2009) - Jung et al. (2011)	Rivero-Arias et al. (2010)	-ST: microcosting method, multiple UK sources -LT: Luengo-Fernandez et al. (2013)
Aronsson et al. (2016)	5 RCT* Unpublished review	Pennlert et al. (2014)	- SCB. Statistics Sweden (2014) - Fang et al. (2014) - Hankey et al. (2007)		-Burstrom et al. (2006) - Dewilde et al. (2014) - Samsa et al. (1999)	- Ghatnekar et al. (2013) - Earnshaw et al.(2009)

Author (year)	Efficacy outcomes	Recurrent stroke	Death probability	Transitional probabilities	Utilities	Costs
Xie et al. (2016)	5RCT* Health Quality Ontario review (2015)	Not mentionned	- Luengo-Fernandez et al. (2013) - Hankey, et al. (2007) - The Human Mortality Database, lifetable 2004, UK (2013)		Dorman et al. (2000)	- Mittmann et al. (2012) - Leppert et al. (2015) - Rai et al. (2015) - Simpson et al. (2014) - Chen et al. (2012) - Nguyen-Huynh et al. (2011) - Kim et al. (2011) - Patil et al. (2009)

LT = long term (after 90 days); NDI = National Death Index ; NIS = National Inpatient Sample; RCT = Randomized Controlled Trial; ST = short term (90 days)

*5 RCT = MR CLEAN, ESCAPE, EXTEND-IA, SWIFT PRIME, REVASCAT.

†Meta-analysis on individual data from the 5 RCT

‡Costs based on Leppert et al. study adjusted to 2015

§ SchHARR: Alteplase for the treatment of acute ischaemic stroke (NICE review of technology appraisal, 2014)

Model structure

All models were built on two-phases comprising of an acute phase until 90 days after stroke onset followed by a long phase for the remaining time horizon, which is consistent with the fact that stroke survivors mostly recovered from their functional disability during the first 90 days.[29,30] At the end of the acute phase, patients were attributed a mRS score and then were either distributed in one of the seven health states as in the mRS [20–22] or in three health states:[18,19,23,24] functional independence (mRS 0-2), disability (mRS 3-5) and death (mRS 6). It was assumed that a defined proportion of patients stayed in the same health state or underwent a recurrent stroke (except for one study[23]) or died. Owing to the absence of long-term follow-up data, a Markov model was developed from 90 days post-stroke assuming that, for a given mRS score at 90 days, the long term clinical outcome was the same regardless of the treatment initially received. Cycle lengths were heterogeneous across studies (from 1 month to 1 year) with no clear justification from authors.

Economic results

The medical resources were valued with costs from Years 2012 to 2015 and using country-specific currencies (**Table 3**). The range of incremental costs for SRT procedure was US\$7,908 -US\$15,510 whereas the range of IV t-PA alone costs was US\$1,800-US\$7,000. Most of studies calculated acute and long-term costs for each health state, except one.[24] In one study, the description of costing for acute care was unclear.[20]

The utilization of stent-retriever device increased medical care costs in the acute phase while improving patient-reported outcomes. The acute and long-term costs increased with the functional dependence: the dependant health state could cost an additional US\$40,000 per patient-year.

Table 3. Results of included studies

Author (year)	Year (cost)	QALY		Cost of SRT procedure	Acute costs: SRT+IV tPA			Acute costs: IV tPA alone			Long-term costs /year		ICER Cost/QALY
		SRT+ IV tPA	IV tPA alone		independant	dependant	death	independant	dependant	death	independant	dependant	
Leppert et al. (2015)	2012	3.8	3.1	14,405	28,708 mRS 0-3	32,584 mRS 4-5	34,457	14,303 mRS 0-3	18,179 mRS 4-5	20,052	6,523 mRS 0-3	17,704 mRS 4-5	14,137
Kunz et al. (2016)	2015	1.59	Not detailed	15,510	30,910 mRS 0-3	35,084 mRS 4-5	37,101	15,400 mRS 0-3	19,574 mRS 4-5	21,591	7,023 mRS 0-3	19,062 mRS 4-5	3,110
Shireman et al. (2016)	2015	6.79	5.05	14,753	45,761			28,578			13,915 mRS 0-3	54,041 mRS 4-5	Dominant
Ganesalingam et al. (2015)	2013 /2014	4.84	3.79	13,803	28,066 mRS 0-2	40,958 mRS 3-5	32,304	14,263 mRS 0-2	27,154 mRS 3-5	18,501	3,087 mRS 0-2	8,298 mRS 3-5	12,000
Lobotesis et al. (2016)	2013 /2014	7.01	4.7	14,044	Unclear			Unclear			142,653†	203,797†	Dominant
Aronsson, et al. (2016)	2015	2.59	1.60	7,908*	21,324 mRS 0-3	36,218 mRS 4-5	Not included	13,416 mRS 0-3	28,310 mRS 4-5	Not included	3,169 mRS 0-3	8,118 mRS 4-5	Dominant
Xie et al. (2016)	2015	1.48	1.27	12,911	29,137 mRS 0-2	62,301 mRS 3-6		16,226 mRS 0-2	49,390 mRS 3-6		14,295 mRS 0-2	31,322 mRS 3-5	10,320

Note: All costs are expressed in \$US with the following exchange rates: \$US 1 = \$CAD 1.162 (applicable as of January 1, 2015) and \$US 1 = £ 0.604 (applicable as of January 1, 2014). ICER = Incremental cost-effectiveness ratio; IV = intravenous; mRS = modified Rankin Scale; QALY = Quality-adjusted life year; SRT = stent-retriever thrombectomy; tPA = tissue plasminogen activator. *Price of stent-retriever device only; †lifetime costs

The discounted ICERs (expressed as costs/QALY) were calculated as the difference in mean lifetime costs relative to the difference in mean quality-adjusted life expectancies.

In three studies, SRT combined with IV tPA was dominant (less expensive and more effective).[20,21,23] In four studies, SRT strategy was more expensive and generated more QALYs. The corresponding ICERs are reported on Table 3.

All but one study[24] generated a cost effectiveness acceptability curve (CEAC) as part of a probabilistic sensitivity analysis conducted to assess the model uncertainty (online supplementary Table S2). The CEAC denotes the probability of SRT being cost-effective over a range of willingness-to-pay (WTP) thresholds: SRT was 79% to 100% likely to be cost-effective at a US\$50,000 WTP[19–24] and was 100% likely in one study with a US\$10,000 WTP.[18]

The deterministic sensitivity analyses showed the parameters with the highest impact on ICERs were starting age, long term costs, health state utilities (mRS 4-5), efficacy data used and cost of SRT. The time horizon was highly influential in the model by Xie et al.: [23] in their base-case (5-year time horizon), the ICER was US\$10,320/QALY and raised to US\$78,832/QALY reducing the time horizon to one year.

Quality assessment

The mean quality score of included studies was 79% (range: 70% to 90% [online supplemental Table S3]). Xie et al.[23] and Lobotesis et al.[20] obtained the best quality scores, 90% and 89% respectively. Overall, the background, objectives, methods and model structure were adequately defined (**Figure 2**). The items leading to decreased quality scores were the title which was often incomplete considering the checklist required criteria (lack of comparators), the generalizability which is impossible from a country to another and finally, items about justification and specification of authors' data choices.

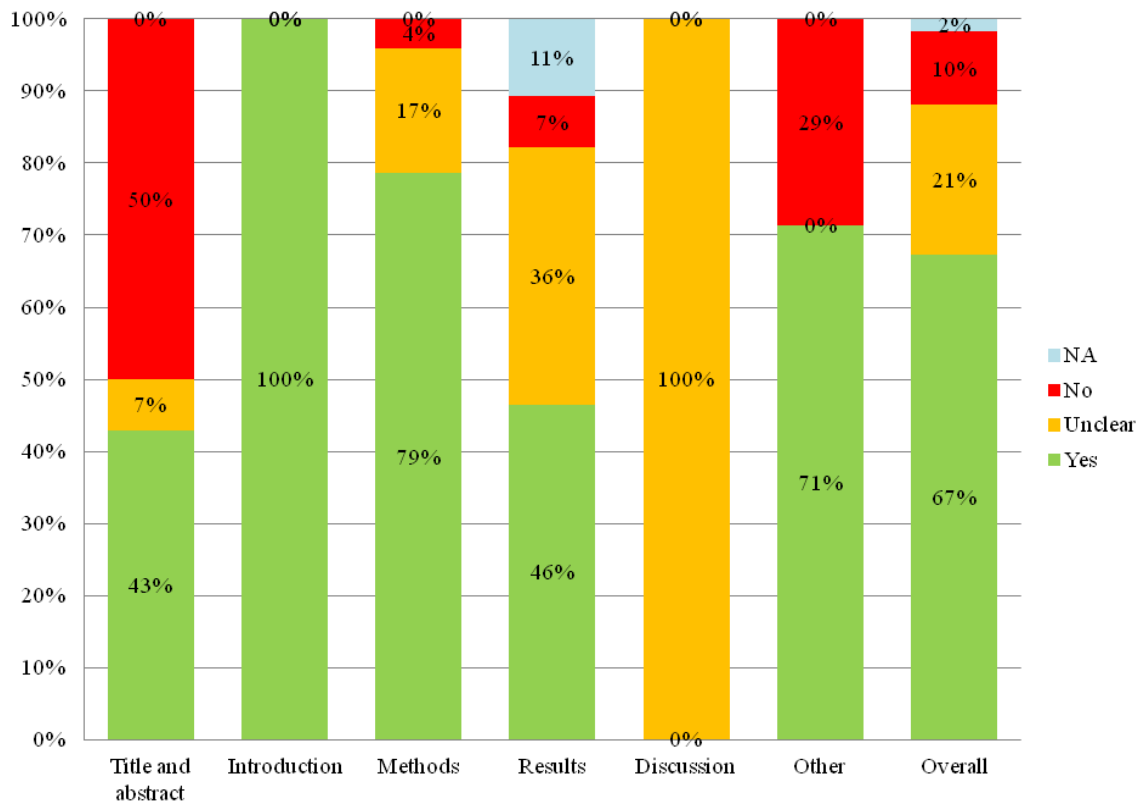


Figure 2. Graphic representation of quality scores of reviewed studies by CHEERS main categories. NA: Not applicable.

DISCUSSION

Our study is the first systematic review of economic evaluations related to SRT in AIS with LVO, and provides a comprehensive view of the economic impact of SRT across several Healthcare systems. Despite the heterogeneity of these economic evaluations, the studies reach similar conclusions whereby SRT is a cost-effective or dominant option. Subgroup analyses suggested that SRT could be even more cost-effective in patients with ASPECTS ≥ 5 , [22] with LVO other than M2 occlusion, [22] or with age ≤ 75 . [24] These subgroups corresponds to those where the benefit of SRT is the best established at exception of age for which no clear recommendation exists.

The variation on ICERs across studies can be interpreted by the various study designs, perspectives and health care systems. As an example, two studies used similar methods for

cost calculation but different data sources for effectiveness, recurrent stroke and utilities that impacted on the final ICER.[21,22] Most studies used modelling approaches which are commonly used in economic evaluations. In only one study,[24] the CUA was performed using IPD collected alongside a RCT which enables a more accurate costing.

Although the quality of studies was overall satisfactory (quality score of 79%), we have identified a series of issues. The time horizon of economic evaluations must be sufficiently long so as to capture all the potential consequences of the compared interventions either on costs or effectiveness[24] which agrees with the use of a lifetime horizon in the majority of studies.[26–28] Xie et al.[23] justified their choice of a 5 year-time horizon because of significant uncertainties of long-term outcomes.

Regarding costing methods, there was considerable heterogeneity across studies along with a lack of clarity on the type of medical resource consumptions. While most studies have clearly reported the costs of SRT in terms of devices, staffing and procedural hospital costs,[18,20–24] overall the authors have inconsistently accounted for the impact of SRT in terms of resource use related to intensive care unit time, angiography suite time, physician time and rehabilitation.

Moreover, no studies have accounted for transfer costs of patients to stroke units, nor included capital investment necessary to perform SRT. Unlike other studies, Shireman et al.[24] and Aronsson et al.[18] have comprehensively integrated medical resource use among post-hospitalisation costs.

No study described and explained the data sources selection process. Most importantly, the authors did not employ cohort data corresponding to their setting location, either by lack of data or by unreliable data. In two studies,[22,23] authors used epidemiological data from a different country which were not completely transposable to their population. Also, some

authors from the same setting location (Kunz et al.[22], Leppert et al.[21] and Shireman et al.[24] for US; Lobotesis et al.[20] and Ganesalingam et al.[19] for UK) used different cohort data sources (Table 2). Various designs and sources of inputs explained large differences in costs were found within a same country.

Thirdly, no studies are generalizable to other countries, as each country has its own health system and epidemiological data vary.

Our review carries several limitations. First, we choose to fully review studies available as original articles only. Indeed, given the complexity of economic models, we thought that conference abstracts were insufficient to accurately describe the study design and could therefore not be quality assessed. However, the main outcomes from conference abstracts were provided for completeness. Secondly, as we selected studies published in English language only, we cannot exclude that economic evaluations published in non-English language be available to inform the cost-effectiveness of SRT. Finally, we may have failed to fully capture the complexity of some economic models given the limited available information within articles and despite our unsuccessful efforts to obtain clarifications from corresponding authors.

Overall, we showed that SRT is a cost-effective or even a dominant strategy which is consistent with the decision from several Health Technology Assessment bodies worldwide to recommend SRT in selected AIS patients with LVO.[12,13,31,32] While stent retrievers are already reimbursed in several countries (Germany, Italy, UK, USA), further cost-effectiveness evaluations conducted according to each region's perspective could be useful to support the reimbursement of SRT in countries where thrombectomy is not fully available and therefore

contribute to a better dissemination of this breakthrough technology to the greater benefit of patients.

Acknowledgments None

Funding None

Competing interests None declared

REFERENCES

1. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, et al. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Lond Engl.* 2014;383:245–54.
2. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2008;359:1317–29.
3. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet Lond Engl.* 2014;384:1929–35.
4. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med.* 2013;368:893–903.
5. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2013;368:904–13.
6. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2013;368:914–23.

7. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015;372:11–20.
8. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015;372:1019–30.
9. Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med.* 2015;372:1009–18.
10. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015;372:2296–306.
11. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med.* 2015;372:2285–95.
12. Wahlgren N, Moreira T, Michel P, et al. Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: Consensus statement by ESO-Karolinska Stroke Update 2014/2015, supported by ESO, ESMINT, ESNR and EAN. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc.* 2016;11:134–47.
13. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, et al. 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2015;46:3020–35.
14. Gory B, Turjman F. Thrombectomy after intravenous thrombolysis is the new standard of care in acute stroke with large vessel occlusion. *Interv Neuroradiol J Peritherapeutic Neuroradiol Surg Proced Relat Neurosci.* 2015;21:691–3.

15. Gedda M. Traduction française des lignes directrices PRISMA pour l'écriture et la lecture des revues systématiques et des méta-analyses. *Kinésithérapie Rev.* 2015;15:39–44.
16. Husereau D, Drummond M, Petrou S, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)--explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2013;16:231–50.
17. Philips Z, Ginnelly L, Sculpher M, et al. Review of guidelines for good practice in decision-analytic modelling in health technology assessment. *Health Technol Assess Winch Engl.* 2004;8:1-158.
18. Aronsson M, Persson J, Blomstrand C, et al. Cost-effectiveness of endovascular thrombectomy in patients with acute ischemic stroke. *Neurology.* 2016;86:1053–9.
19. Ganesalingam J, Pizzo E, Morris S, et al. Cost-Utility Analysis of Mechanical Thrombectomy Using Stent Retrievers in Acute Ischemic Stroke. *Stroke.* 2015;46:2591–8.
20. Lobotesis K, Veltkamp R, Carpenter IH, et al. 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.* 2016;19:785–94.
21. Leppert MH, Campbell JD, Simpson JR, et al. Cost-Effectiveness of Intra-Arterial Treatment as an Adjunct to Intravenous Tissue-Type Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *Stroke.* 2015;46:1870–6.
22. Kunz WG, Hunink MGM, Sommer WH, et al. Cost-Effectiveness of Endovascular Stroke Therapy: A Patient Subgroup Analysis From a US Healthcare Perspective. *Stroke.* 2016;47:2797–804.

23. Xie X, Lambrinos A, Chan B, et al. Mechanical thrombectomy in patients with acute ischemic stroke: a cost-utility analysis. *CMAJ Open*. 2016;4:e316-325.
24. Shireman TI, Wang K, Saver JL, 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;48:379-87.
25. The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency (TLV) General guidelines for economic evaluations from the Pharmaceutical Benefits Board (LFNAR 2003:2). 2003.
26. National institute for clinical excellence. The guidelines manual | Guidance and guidelines | NICE. Available from: <https://www.nice.org.uk/process/pmg6/chapter/assessing-cost-effectiveness>. 2012. (accessed 2017 May 11).
27. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Guidelines for the economic evaluation of health technologies: Canada (3rd Edition). 2006.
28. Sanders GD, Neumann PJ, Basu A, et al. Recommendations for Conduct, Methodological Practices, and Reporting of Cost-effectiveness Analyses: Second Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine. *JAMA*. 2016;316:1093–103.
29. Luengo-Fernandez R, Paul NLM, Gray AM, et al. Population-based study of disability and institutionalization after transient ischemic attack and stroke: 10-year results of the Oxford Vascular Study. *Stroke*. 2013;44:2854–61.
30. Cramer SC. Repairing the human brain after stroke: I. Mechanisms of spontaneous recovery. *Ann Neurol*. 2008;63:272–87.

31. The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency. Health economic evaluation of thrombectomy in the treatment of acute severe ischaemic stroke. Available from: <https://www.tlv.se/In-English/Medical-devices/Economic-evaluations-of-medical-devices/Evaluations-of-medical-devices/Health-technology-assessment-Cost-effectiveness-analysis-of-thrombectomy-for-acute-severe-ischemic-stroke/> (accessed 2017 May 11).

32. National institute for clinical excellence. Mechanical clot retrieval for treating acute ischaemic stroke | Guidance and guidelines | NICE. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg548>. (accessed 2017 May 11).

Supplementary file - online only: A systematic review of economic evaluations assessing the cost-effectiveness of Stent-Retriever Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke.

Appendix 1: Literature search strategies

1/ Pubmed: 242 results

("Thrombectomy"[Mesh] OR "Mechanical Thrombolysis"[Mesh] OR "Endovascular Procedures"[MeSH] OR "Stents"[Mesh] OR "Combined Modality Therapy"[Mesh]) AND ("Stroke"[Mesh] OR "Brain Ischemia"[Mesh]) AND (Economics[Mesh:NoExp] OR "Costs and Cost Analysis"[mh] OR Economics, Nursing[mh] OR Economics, Medical[mh] OR Economics, Pharmaceutical[mh] OR Economics, Hospital[mh] OR Economics, Dental[mh] OR "Fees and Charges"[mh] OR Budgets[mh] OR budget*[tiab] OR economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmaco-economic*[tiab] OR pharmaco-economic*[tiab] OR expenditure[tiab] OR expenditures[tiab] OR expense[tiab] OR expenses[tiab] OR financial[tiab] OR finance[tiab] OR finances[tiab] OR financed[tiab] OR value for money[tiab] OR monetary value*[tiab] OR models, economic[mh] OR economic model*[tiab] OR markov chains[mh] OR markov[tiab] OR monte carlo method[mh] OR monte carlo[tiab] OR Decision Theory[mh] OR decision tree*[tiab] OR decision analy*[tiab] OR decision model*[tiab]) AND (English[lang] OR French[lang]) AND ("2009/01/01"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT])

OR

("Thrombectomy"[All Fields] OR "Thrombectomies"[All Fields] OR "Mechanical thrombolysis"[All Fields] OR "Endovascular"[All Fields] OR "Stent"[All Fields] OR "Stents"[All Fields] OR "Combined Modality Therapy"[All Fields]) AND ("Stroke"[All Fields] OR "Strokes"[All Fields] OR "Brain Ischemia"[All Fields] OR "cerebrovascular accident"[All Fields]) AND ("Cost"[All Fields] OR "Costs"[All Fields] OR "Economic"[All Fields] OR "Economics"[All Fields] OR "Efficiency"[All Fields] OR "Fees"[All Fields] OR "Charges"[All Fields] OR "Budgets"[All Fields] OR "Budget"[All Fields] OR "price"[All fields] OR "prices"[All fields] OR "QALY" [All Fields] OR "financial"[All Fields] OR "finance"[All Fields] OR "finances" [All Fields] OR "markov"[All Fields] OR "decision tree"[All Fields]) AND (English[lang] OR French[lang]) AND ("2014/10/01"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT])

2/ Embase: 875 results

Main following keywords: "stroke"; "cost"; "economic"; "thrombectomy"

3/ Science direct: 511 results

(pub-date > 2008 AND TITLE-ABSTR-KEY((Thrombectom* OR thrombolys* OR Endovascular* OR Stent* OR Solitaire OR Alteplase)) AND TITLE-ABSTR-KEY((Stroke* OR "Brain Ischemia" OR "Cerebrovascular* accident*" OR AVC OR "accident* vasculaire* cerebra*")) AND TITLE((Cost* OR Economi* OR cout* OR efficien* OR medicoeco* OR "medico-eco*" OR benefi*)) OR (pub-date > 2008 AND TITLE-ABSTR-KEY((Thrombectom* OR thrombolys* OR Endovascular* OR Stent* OR Solitaire OR Alteplase)) AND TITLE((Stroke* OR "Brain Ischemia" OR "Cerebrovascular* accident*" OR AVC OR "accident* vasculaire* cerebra*")) AND TITLE-ABSTR-KEY((Cost* OR Economi* OR cout* OR efficien* OR medicoeco* OR "medico-eco*" OR benefi*)) OR (pub-date > 2008 AND TITLE((Thrombectom* OR thrombolys* OR Endovascular* OR Stent* OR Solitaire OR Alteplase)) AND TITLE-ABSTR-KEY((Stroke* OR "Brain Ischemia" OR "Cerebrovascular* accident*" OR AVC OR "accident* vasculaire* cerebra*")) AND TITLE-

ABSTR-KEY((Cost* OR Economi* OR cout* OR efficien* OR medicoeco* OR "medico-eco*" OR benefi*))

4/ Web of Science: 315 results

You searched for: TOPIC: ((Thrombectom* OR "Mechanical thrombolysis" OR Endovascular*)) AND TOPIC: ((Stroke* OR "Brain Ischemia" OR "Cerebrovascular accident" OR AVC OR "Accident vasculaire cerebral" OR "Accidents vasculaires cerebraux")) AND TOPIC: ((Stent* OR Solitaire)) AND TOPIC: ((Cost* OR Economi* OR cout* OR efficien* OR medicoeco* OR "medico-eco*" OR benefi* OR fee* OR charge* OR budget* OR pric* OR pharmacoeco* OR "pharmaco-eco*" OR expen* OR financ* OR money* OR markov* OR "monte carlo" OR decision*))
Timespan: 2009-2016. Indexes: SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI, CCR-EXPANDED, IC

5/Wiley: 107 results (Cochrane Library 14 results)

(Thrombectom* or "Mechanical thrombolysis" or Endovascular*) or (Stroke* or "Brain Ischemia" or "Cerebrovascular accident" or AVC or "Accident vasculaire cerebral" or "Accidents vasculaires cerebraux") in Abstract AND (Stent* or Solitaire) in Abstract AND (Cost* or Economi* or cout* or efficien* or medicoeco* or "medico-eco*" or benefi* or fee* or charge* or budget* or pric* or pharmacoeco* or "pharmaco-eco*" or expen* or financ* or money* or markov* or "monte carlo" or decision*) in Abstract between years 2009 and 2016

6/ RePEC: 0 results

7/ CEA Registry (December, 7th 2016): 4 results duplicates

Table S1. Characteristics of included abstracts

Author (year)	Country	Time horizon	Perspective	Study parameters	Source of efficacy outcomes	Main results
Achit et al. (2016)	France	3 months	Healthcare System	CUA (ST only) including hospital costs (DRG tariff, complications and length of stay)	THRACE n=412	ICER: 12652€/QALY Annual supplemental cost : 12,9 million €
Campbell et al. (2015)	Australia	3 months	Societal	Economic study: included acute hospital length of stay, rehabilitation and nursing care units over the first 3 months	EXTEND-IA n=70	Cost of inpatient care in was similar for SRT and IV tPA-alone
De Andres-Nogales et al. (2016)	Spain	lifetime	Healthcare System	CUA, Markov model: -ST: 7 mRS score -LT: 3 states: no change in mRS/Stroke recurrence/Death Discount rate : 3% Cycle length : first cycle = 275 days, then afterwards 1-year. Cost year : 2016	SWIFT PRIME n=206	Dominant
Pizzo et al. (2016)	Italy	lifetime	Healthcare System	CUA, Markov model 3 states: independent, dependent and dead Cycle length and discount rate: unknown Micro-costing approach: included the intervention costs, acute hospital costs and long-term costs	The Italian Register of Endovascular Treatment of Acute Stroke (Mangiafico, 2015)	Unknown
Nayak et al. (2015)	UK	12 months	Hospital and society	CEA, micro costing approach: nursing home, social costs for rehabilitation, community costs, costs of hospital follow-up	Prospective register n=198	Net savings: 3,2 million -Hospital cost savings of 2.4 million -Social care: cost savings of 1.6 million

CEA = Cost-effectiveness analysis; CUA = Cost utility analysis; DRG = Diagnosis Related Group; ICER = Incremental cost-effectiveness ratio; IV = intravenous; LT = long term (after 90 days); mRS = modified Rankin Scale; QALY = Quality-adjusted life year; SRT = stent-retriever thrombectomy; ST = short term (90 days); tPA = tissue plasminogen activator.

Table S2. Sensitivity analyses in studies

Author (year)	Deterministic sensitivity analysis			Probabilistic sensitivity analysis	
	1-way or 2-way	Input parameters (ranges)	Parameters influencing ICER	Method	% dominance / willingness to pay (WTP)
Leppert et al. (2015)	1-way	Efficacy outcome: mRS at 90 days for each treatment group (CI95%), AIS mortality rate, mortality of recurrent stroke, utilities, death HR, Costs ($\pm 30\%$): -AIS care, -IV tPA treatment and SRT, -Annual posthospitalization, -Recurrent stroke,	Probability of IV tPA treatment producing mRS 4, Outcomes of each treatment group producing mRS 3-5 at 90 days Cost of SRT Annual post hospitalization cost for mRS 4-5	Monte Carlo simulation, n=10 000 runs	19% dominant 79% more costly and more effective, WTP = \$50 000/QALY
Kunz et al. (2016)			Probabilities of the mRS 4-6		100% cost-effective In subgroups: -TFSO>300 min: 100% dominant, -ASPECTS 9-10: 100% dominant, WTP = \$50 000/QALY
Shireman et al. (2016)	1-way	Sex, baseline age (<65, 65-75, >75 ans), baseline NIHSS (median), Using previously published DALY weights, long-term mortality (3 calibration factors) Costs:	Long term costs after AIS (excluding nursing home costs especially)	NA	NA

Author (year)	Deterministic sensitivity analysis			Probabilistic sensitivity analysis	
	1-way or 2-way	Input parameters (ranges)	Parameters influencing ICER	Method	% dominance / willingness to pay (WTP)
		<ul style="list-style-type: none"> - historically/published long term costs, - excluding nursing home, - excluding all long-terms costs. 			
Ganesalingam, et al. (2015)	1-way	Probabilities, Utilities according to the 3 states and recurrent stroke, Cost of SRT (\$9,677-\$17,943)	Utility of independent patients (mRS 0-2) Cost of SRT	Monte Carlo simulation, n=10 000 runs	100% cost-effective WTP=\$33 000 or \$49 500/QALY
Lobotesis et al. (2016)	1-way	Efficacy outcomes: mRS at 90 days Epidemiological data: starting age; health state utilities RR of death; recurrent stroke at 1 year; recurrent stroke at 90 days; discount rate, Costs: <ul style="list-style-type: none"> - long-term costs; - acute costs; - Solitaire and IV-tPA cost; - non-thrombolysis management cost 	Long-term costs Starting Age Health state utilities RR of death	Monte Carlo simulation, n=1000 runs	98,6% cost-effective at WTP=\$33000/QALY 99% cost-effective at WTP=\$49500/QALY

Author (year)	Deterministic sensitivity analysis			Probabilistic sensitivity analysis	
	1-way or 2-way	Input parameters (ranges)	Parameters influencing ICER	Method	% dominance / willingness to pay (WTP)
Aronsson et al. (2016)	2-way	Utility decrements Age (60-80), Long-term mortality according to mRS, SR long-term stroke mortality (1-4), lifelong time horizon, discount rate (0-5%), Costs: - adding SRT to IV tPA (\$4,000-\$10,000), - long-term stroke cost (\pm 50%)	None	Monte Carlo simulation, n=unknow	53% dominant, 100% cost-effective at WTP=\$10 000/QALY
Xie et al. (2016)	1-way	Utilities for each mRS (CI95%), Time horizon (1, 3, 10, 15), Age (\leq 70 and $>$ 70), annual discount (0, 3, 10%) Costs: additional cost of SRT, including cost of end-of-life care for those who survive at 90 days	Time horizon, Additional cost of SRT, Age	Monte Carlo simulation, n=1000 runs	89,7% cost-effective, WTP =\$50 000/QALY

AIS = Acute ischemic stroke; ASPECT = Alberta stroke program early CT score; CI= Confidence interval ; DALY = Disability-adjusted life year; ICER = Incremental cost-effectiveness ratio; IV = intravenous; mRS = modified Rankin Score; NA= Not applicable; NIHSS = National Institute of Health Stroke Score; QALY = Quality-adjusted life year; RR = Relative risk; SRT = stent-retriever thrombectomy; TFSO = time from symptom onset; tPA = tissue plasminogen activator; WTP = Willingness to pay

Table S3. Detailed quality scores of reviewed studies by CHEERS main categories

Item	Aronsson et al. (2016)	Ganesalingam et al. (2015)	Leppert et al. (2015)	Kunz et al. (2016)	Lobotesis et al. (2016)	Xie et al. (2016)	Shireman et al. (2016)	Quality score (%)	
Title and abstract									
1	Title	0	0	0	0	1	0	0	14%
2	Abstract	0,5	1	1	1	1	1	0	79%
Introduction									
3	Background and objectives	1	1	1	1	1	1	1	100%
Methods									
4	Target population, subgroups	1	1	1	1	1	1	1	100%
5	Setting and location	1	1	1	1	1	1	1	100%
6	Study perspective	1	1	1	1	1	1	1	100%
7	Comparators	0,5	1	1	1	1	1	1	93%
8	Time horizon	1	1	1	1	1	1	1	100%
9	Discount rate	1	1	1	1	1	1	1	100%
10	Health outcomes	1	1	1	1	1	1	1	100%
11	Measurement of effectiveness	0,5	0	0,5	0,5	0,5	0,5	1	50%
12	Measurement and valuation of preference-based outcomes	1	1	1	1	1	1	1	100%
13	Estimating resources and costs	1	0,5	0	0,5	1	1	1	71%
14	Currency, price date, conversion	1	1	1	1	1	1	1	100%
15	Choice of model	0,5	0,5	0,5	0,5	1	1	0,5	64%
16	Assumptions	1	1	1	1	1	1	1	100%
17	Analytical methods	0	0,5	0,5	0,5	0,5	1	0	43%
Results									
18	Study parameters	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	1	57%
19	Incremental costs and outcomes	1	1	1	1	1	1	1	100%
20	Characterising uncertainty	0	0,5	0,5	0,5	0,5	1	1	57%
21	Characterising heterogeneity	NA	NA	0	1	NA	1	1	75%
Discussion									
22	Study findings, limitations, generalizability	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	50%
Other									
23	Source of funding	1	1	1	0	1	1	1	86%
24	Conflicts of interest	0	1	0	0	1	1	1	57%
Total (n=24)		70%	78%	71%	73%	89%	90%	83%	79%

NA: Not applicable

Annexe 7. Echelle de qualité de vie : Euro-Qol 5D

1) Questionnaire

Mobilité

- Je n'ai aucun problème pour me déplacer à pied
- J'ai des problèmes pour me déplacer à pied
- Je suis obligé(e) de rester alité(e)

Autonomie de la personne

- Je n'ai aucun problème pour prendre soin de moi
- J'ai des problèmes pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)
- Je suis incapable de me laver ou de m'habiller tout(e) seul(e)

Activités courantes (*exemples : travail, études, travaux domestiques, activités familiales ou loisirs*)

- Je n'ai aucun problème pour accomplir mes activités courantes
- J'ai des problèmes pour accomplir mes activités courantes
- Je suis incapable d'accomplir mes activités courantes

Douleurs/gêne

- Je n'ai ni douleurs, ni gêne
- J'ai des douleurs ou une gêne modérée(s)
- J'ai des douleurs ou une gêne extrême(s)

Anxiété/dépression

- Je ne suis ni anxieux(se), ni déprimé(e)
- Je suis modérément anxieux(se) ou déprimé(e)
- Je suis extrêmement anxieux(se) ou déprimé(e)

© 1990 EuroQol Group. EQ-5D™ is a trade mark of the EuroQol Group

2) Matrice de pondération

Dimension	Niveau de réponse	Score de préférence	
Mobilité	1		0
	2	u1	0,15
	3		0,37
Autonomie de la personne	1		0
	2	u2	0,21
	3		0,32
Activités courantes	1		0
	2	u3	0,16
	3		0,19
Douleurs / gênes	1		0
	2	u4	0,11
	3		0,26
Anxiété / dépression	1		0
	2	u5	0,09
	3		0,20
Constante	Si au moins une dimension est au niveau 3	N3	0,17

Source : Chevalier 2010

■ Fonction de scorage

$$U(E) = 1 - u1 - u2 - u3 - u4 - u5 - N3$$

Référence : Chevalier J, Pouvourville (de) G. Valuing EQ-5D using Time Trade-Off in France. Accepté pour publication dans The European Journal of Health Economics, le 05 septembre 2011.

Annexe 8. Identification, mesure et valorisation des postes de dépenses par catégories

Catégorie	Détail des postes de dépenses	Mesure	Valorisation financière
Coûts directs médicaux	Hospitalisation en MCO: staff, matériels utilisés, biologie, imagerie, IV tPA	Durée moyenne de séjour	Tarif des GHM AVC (ENC 2016) : prix moyen journée/service incluant les coûts cliniques, médicotechniques, de logistique, de gestion et de structure.
	Procédure de réalisation de la thrombectomie mécanique avec un stent retriever : Procédure interventionnelle Dispositif médical coûteux	NA	JORF acte de la TM et tarifs des stents retrievers disponibles en France
	Hospitalisation en SSR ou centre de rééducation	Durée moyenne de séjour	Prix moyen journée (ENC 2014 incluant le coût structure estimé, actualisé à 2016)
	Réhospitalisations en lien avec AVC	Taux de réhospitalisations ou taux de récurrences	ENC 2016
	Consultations de suivi (neurologues, cardiologues, médecin rééducateur... etc)	Nombre de consultations par an	Tarifs conventionnels applicables à chaque professionnel
	Consultations paramédicales (kinésithérapeute, orthophoniste, orthoptiste, ...)	Nombre moyen de consultations par patient pour chaque spécialité	Tarifs de la nomenclature générale des actes professionnels (NGAP)
	Visites d'infirmières à domicile	Nombre moyen d'actes à court terme Nombre moyen d'heures au long terme	Tarifs conventionnels applicables à chaque professionnel
	Traitements de prévention secondaire (anticoagulant, antiagrégant plaquettaire, antihypertenseur, antidiabétique, hypolipémiant)	Nombre d'unités par jour pour chaque classe de médicament ou par médicament (AVK, AOD)	Prix moyen unitaire calculé pour chaque classe de médicament (Base des médicaments et informations tarifaires, 2016)

	Autres examens ambulatoires: biologie	Nombre d'actes	Table Nationale de codage de Biologie (TNB) ou dans la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale (NABM)
	Autre consultation non remboursée : psychologue	Nombre moyen de consultations par patient	Estimation des honoraires demandés
Coûts directs non médicaux	Aides ménagères, auxiliaires de vie	Nombre d'heures sur la base des données de la littérature	Rémunération horaire d'un agent d'entretien (Catégorie A, 1 ^{ère} année) ou d'un auxiliaire de vie (Catégorie C 1 ^{ère} année)
	Aidant non professionnel (familial)	Nombre d'heures sur la base des données de la littérature	Rémunération horaire d'un aidant professionnel au plus petit échelon (Catégorie A, 1 ^{ère} année)
	Maison de retraite attribuable à l'AVC	Durée moyenne de séjour	Prix moyen journée
Coûts indirects	Perte de productivité : absentéisme lié à la morbidité ou mortalité ; présentéisme lié au patient	Nombre d'heures sur la base des données de la littérature	Rémunération horaire moyenne d'un citoyen français en 2016

AOD = Anticoagulants oraux directs ; AVC = Accident Ischémique Cérébral ; AVK = Antivitamine K ; ENC = Etude Nationale des Coûts ; MCO = Médecine Chirurgie Obstétrique ; SSR = Soins de suite et Réadaptation

L'ISPB – Faculté de Pharmacie de Lyon et l'université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

BARRAL Marine et BOUDOUR Sofia

Analyse coût-utilité de la thrombectomie mécanique par *stent retriever* dans l'accident vasculaire cérébral ischémique aigu par occlusion proximale de la circulation antérieure

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2017, 141 p.

RESUME

L'accident vasculaire cérébral (AVC) constitue un problème de santé publique majeur tant par son incidence (un AVC toutes les quatre minutes) que par son potentiel handicap résiduel (75% des cas). Depuis 2015, la prise en charge des AVC ischémiques par l'occlusion d'un gros vaisseau a considérablement été améliorée avec la thrombectomie mécanique (TM) par *stent retriever*. Associée à la thrombolyse intraveineuse (IV), elle a démontré une réduction significative du handicap en comparaison à la thrombolyse IV seule. Le coût élevé de cette nouvelle procédure peut se justifier si la réduction du handicap génère des économies à long terme.

Dans ce contexte, l'objectif de notre mémoire était de réaliser l'évaluation médico-économique de la TM par *stent retriever* dans l'AVC ischémique aigu par l'occlusion d'un gros vaisseau de la circulation antérieure.

Dans un premier temps, nous avons réalisé une revue systématique des études cliniques sur la TM avec méta-analyse, afin de pouvoir intégrer dans notre analyse coût-utilité (ACU) des données d'efficacité à court terme actualisées, incluant le dernier essai clinique randomisé publié français (THRACE). En l'absence de recul suffisant à long terme sur cette nouvelle stratégie, nous avons eu recours à une modélisation des coûts, de la qualité de vie des patients et de l'efficacité des stratégies comparées sur 20 ans, dans une perspective sociétale française. Au préalable de l'ACU, nous avons réalisé une revue systématique des études médico-économiques existantes afin de nous aider à construire notre modèle.

En conclusion, notre ACU démontre que la TM par *stent retriever* est plus efficace et moins coûteuse (dominance sur un plan médico-économique) que le traitement de référence dans une perspective sociétale et efficiente dans la perspective de l'assurance maladie. La robustesse de ces résultats a été vérifiée par les analyses de sensibilité. Depuis août 2017, la TM fait d'ailleurs l'objet d'un remboursement en France (création de l'acte de la TM et remboursement de deux *stents retrievers*).

MOTS CLÉS

Accident vasculaire cérébral, Thrombectomie mécanique, *Stent retriever*, Analyse coût utilité

JURY

Président : M. AULAGNER Gilles, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

M. ARMOIRY Xavier, Docteur en Pharmacie, Praticien Hospitalier

Mme VIPREY Marie, Docteur en Pharmacie, Assistante Hospitalo-Universitaire

M. GORY Benjamin, Docteur en Médecine, Praticien Hospitalo-Universitaire

M. FAGNONI Philippe, Docteur en Pharmacie, Maître de Conférence des Universités-Praticien Hospitalier

DATE DE SOUTENANCE : Vendredi 29 Septembre 2017

ADRESSES DES AUTEURS

BOUDOUR Sofia : 14, rue Duhamel - 69002 Lyon

BARRAL Marine : 147 chemin du Domaine St Jean - 73230 St Jean d'Arvey