

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

**Université
de Toulouse**

THESES 2014 TOU3 2061

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par

MASSETTI Marc

**COMPARAISON DE DEUX METHODES D'EVALUATION
MEDICO-ECONOMIQUE DES ANTIDEPRESSEURS
DANS LE TRAITEMENT DES SYNDROMES
DEPRESSIFS MAJEURS**

Le 7 Juillet 2014

Directeur de thèse : ROUSSIN Anne

JURY

Président : ROUSSIN Anne
1er assesseur : TABOULET Florence
2ème assesseur : OMNES Carole

Remerciements

Je tiens à remercier Anne-Lise VATAIRE, mon *manager* au sein de Creativ-ceutical pour l'aide qu'elle m'a apportée pendant la réalisation de ce travail, pour m'avoir intégré rapidement au sein de l'équipe, pour m'avoir accordé toute sa confiance, ainsi que sa sympathie et pour son dynamisme.

Mes remerciements vont également à Anne ROUSSIN pour avoir dirigé l'adaptation de ce travail en thèse, ainsi que d'autres travaux lors de mes études de pharmacie. Cela a toujours été un plaisir de travailler avec vous.

Merci à Florence TABOULET pour ses conseils avisés, en particulier au moment de l'orientation en M2, son aide dans la constitution de ce jury et pour son rôle important dans mon orientation vers l'économie de la santé.

Je tiens à remercier Carole OMNES dont l'intervention au cours de la cinquième année industrie a largement participé à me diriger vers le domaine de l'économie de la santé.

Je remercie également Yann VIDEAU pour sa disponibilité et ses conseils pour la rédaction de ce travail, ainsi que Thomas BARNAY et l'équipe pédagogique du M2 économie de la santé de l'U-PEC.

Enfin, j'aimerais remercier tous ceux qui ont fait de ces années d'études des années inoubliables : mes parents, Louisa, le Star4, la promotion 2012-2013 du M2 économie de la santé de Créteil, et bien sûr le Club des Copains.

Table des matières

Remerciements.....	2
Figures.....	5
Tableaux.....	6
Abréviations.....	7
1. Introduction : les syndromes dépressifs majeurs, une pathologie complexe génératrice d'incertitude.....	8
1.1. Définitions de la dépression et des troubles dépressifs.....	8
1.2. Epidémiologie de la dépression.....	10
1.3. Diagnostic et évaluation des malades.....	10
1.4. Les étiologies impliquées dans les troubles dépressifs.....	11
1.4.1. De nombreux déclencheurs supposés.....	11
1.4.2. Des bases physiologiques incertaines.....	11
1.5. Les médicaments antidépresseurs, première ligne de traitement dans les syndromes dépressifs majeurs modérés à sévères.....	12
1.5.1. Des traitements récents et très nombreux.....	12
1.5.2. ...à l'efficacité incertaine... ..	13
1.5.3. ... au cœur de nombreuses controverses.....	14
1.6. Autres traitements de la dépression.....	15
1.7. Les stratégies de traitement dans les recommandations internationales.....	15
1.8. Le poids économique des troubles dépressifs majeurs.....	18
2. Les modèles de décision en santé.....	20
2.1. L'analyse de décision en économie de la santé.....	20
2.2. Différents types de modèles de décision en santé.....	25
2.2.1. Les arbres de décision.....	26
2.2.2. Les modèles de Markov.....	28
2.2.3. Modèles de simulation d'évènements discrets.....	30
2.3. Les modèles de simulation en dépression.....	32
2.3.1. Evènements et états simulés.....	32
2.3.2. Structure des modèles.....	33
2.3.3. Limites des modèles.....	37
2.3.4. Les principaux facteurs agissant sur le coût et l'efficacité.....	37
2.3.5. Données utilisées.....	38
2.3.6. Discussion.....	39
3. Comparaison de deux modèles de simulation des troubles dépressifs majeurs récents... ..	42

3.1.	Présentation des modèles.....	42
3.1.1.	Modèle de Markov.....	42
3.1.2.	Simulation d'évènements discrets.....	48
3.2.	Méthode de comparaison des modèles.....	55
3.3.	Comparaison des modèles.....	55
3.3.1.	Contexte.....	55
3.3.2.	Implications des différentes méthodologies de simulation.....	57
3.3.3.	Perception des simulations d'évènements discrets et des modèles de Markov au sein des agences d'évaluation des produits de santé.....	61
3.3.4.	Résultats produits par les modèles.....	62
4.	Recommandations.....	69
5.	Conclusion.....	71
	Bibliographie.....	72
	Annexes.....	81
	Annexe 1 Informations générales sur les modèles retenus dans la recherche documentaire.....	81
	Annexe 2 Informations générales sur les arbres de décision retenus dans la revue de littérature.....	82
	Annexe 3 Informations générales sur les modèles de Markov retenus dans la revue de littérature.....	83
	Annexe 4 Données du scénario de comparaison utilisées dans le modèle de simulation d'évènements discrets en dépression.....	84
	Annexe 5 Données du scénario de comparaison utilisées dans le modèle de Markov en dépression.....	88

Figures

Figure 1 Le plan coût-efficacité. D'après Gray A <i>et al.</i> (2011)[76]	23
Figure 2 Représentation d'un arbre de décision simple	27
Figure 3 Représentation d'un modèle de Markov simple	28
Figure 4 Représentation d'une simulation d'évènements discrets simple.....	31
Figure 5 Arbre de décision d'après Hemels et al. (2004)[92]	34
Figure 6 Modèle de Markov d'après Armstrong et al. (2008)[96]	35
Figure 7 Modèle de Markov d'après Kulp et al. (2005)[91]	36
Figure 8 Modèle de Markov d'après Sobocki et al. (2008)[97]	36
Figure 9 Structure du modèle de Simpson et al. (2009)[100]	37
Figure 10 Structure conceptuelle du modèle proposé par Afzali <i>et al.</i> (2012)[110]	41
Figure 11 Etats de santé dans le modèle de Markov en dépression.....	42
Figure 12 Lignes de traitement dans le modèle de Markov en dépression.	43
Figure 13 Structure du modèle de Markov.....	45
Figure 14 Parcours des patients dans la simulation d'évènements discrets en dépression	49
Figure 15 Lignes de traitement dans la simulation d'évènements discrets en dépression	51
Figure 16 Diagramme en tornade représentant les résultats de l'analyse de sensibilité déterministe réalisée dans le modèle de SED	60
Figure 17 Représentations graphiques d'une analyse de sensibilité probabiliste de 500 simulations opérées avec le modèle de Markov en dépression, sur le plan coût-efficacité et sous la forme d'une courbe d'acceptabilité	61
Figure 18 Lignes de traitement dans le scénario de comparaison du modèle de Markov et de la SED	63
Figure 19 Distribution des états de santé à 1, 3 et 5 ans dans les deux modèles en dépression	66

Tableaux

Tableau 1 Codes de l'ICD-10 et du DSM-IV pour les troubles dépressifs majeurs.....	8
Tableau 2 Principes du traitement de la dépression dans les recommandations Américaines et Européennes, d'après Davidson (2010)[54].....	18
Tableau 3 Valeurs d'utilité utilisées dans les études de Sobocki <i>et al</i> [97;98].....	38
Tableau 4 Valeurs d'utilité d'après Revicki and Wood (1998)[105].....	39
Tableau 5 Désutilités associées aux effets indésirables des traitements antidépresseurs d'après Sullivan <i>et al.</i> (2004)[101].....	39
Tableau 6 Définitions des états et évènements dans le modèle de Markov en dépression.....	44
Tableau 7 Hypothèses structurelles du modèle de Markov.....	47
Tableau 8 Définitions des Attributs et évènements de la simulation d'évènements discrets en dépression.....	50
Tableau 9 Principales hypothèses simplificatrices de la simulation d'évènements discrets en dépression.....	53
Tableau 10 Résultats de la simulation de cent patients par la SED selon le scénario de comparaison avec des graines du générateur de nombres aléatoires différentes.....	59
Tableau 11 Modifications majeures apportées aux modèles pour permettre la comparaison de leurs résultats.....	63
Tableau 12 Résultats principaux des modèles en dépression exécutant le scénario de comparaison avec un horizon temporel de cinq ans.....	64
Tableau 13 QALYs générés par les deux stratégies à 1, 3 et 5 ans.....	64
Tableau 14 Structure détaillée des effets sur la santé produits dans les modèles en dépression à 5 ans.....	65
Tableau 15 Coûts générés par les modèles en dépression à 1, 3 et 5 ans.....	65
Tableau 16 Structure des coûts générés par les modèles en dépression à 5 ans.....	65
Tableau 17 Valeur moyenne et erreur type des résultats principaux à 5 ans produits par la SED sur 1 000 patients.....	66
Tableau 18 Résultats principaux de la SED avec différentes fonctions spécifiques réintroduites dans le scénario de comparaison.....	67

Abréviations

5-HT	5-hydroxytryptamine, Sérotonine
AMCP	<i>Academy of Managed Care Pharmacy</i>
APA	<i>American Psychiatric Association</i>
ATC	Antidépresseur Tricyclique
CANMAT	<i>Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments</i>
CIM	Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes
DALY	<i>Disabilities Adjusted Life Years</i>
DSM	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
EI	Effet Indésirable
EQ-5D	EuroQol 5-Dimensions
HAS	Haute Autorité de Santé
HRSD	<i>Hamilton Rating Scale for Depression</i>
IMAO	Inhibiteur de la Monoamine Oxydase
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen,</i>
IRSN	Inhibiteur de Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline
ISRS	Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine
MADRS	<i>Montgomery-Asberg Depression Rating Scale</i>
MEPS	<i>Medical Expenditure Panel Survey</i>
NA	Noradrénaline
NICE	<i>National Institute for health & Care Excellence</i>
NIMH	<i>National Institute of Mental Health</i>
OCDE	Organisation de coopération et de développement économiques
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
QALY	<i>Quality Adjusted Life Year</i>
RDCR	Ratio Différentiel Coût-Résultats
RR	Risque Relatif
SE	<i>Standard Error</i>
SED	Simulation d'Evènements Discrets
SF-36	<i>Short Form-36</i>
STAR*D	<i>Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression</i>
TDM	Troubles Dépressifs Majeurs
VBA	<i>Visual Basic for Applications</i>
WFSBP	<i>World Federation of Societies of Biological Psychiatry</i>

1. Introduction : les syndromes dépressifs majeurs, une pathologie complexe génératrice d'incertitude

1.1. Définitions de la dépression et des troubles dépressifs

Le syndrome dépressif ou dépression unipolaire correspond à un état de tristesse, d'anhédonie, de perte d'intérêt et d'estime de soi chez le patient. La dépression est qualifiée de majeure quand ces sentiments persistent durant au moins deux semaines et perturbent la vie quotidienne du patient. Le syndrome dépressif majeur constitue un trouble psychiatrique fréquent qui peut survenir de façon isolé ou sous la forme d'épisodes récurrents non entrecoupés d'épisodes maniaques.

Le syndrome dépressif majeur est une des premières causes d'invalidité dans le monde et sa prévalence globale est estimée à 350 millions de patients. L'enquête mondiale sur la santé mentale (*world mental health survey*) réalisée dans vingt pays a permis d'estimer qu'une personne sur vingt souffre de dépression dans le monde. La dépression constitue par ailleurs la première cause d'invalidité au regard du nombre d'années d'incapacité.[1]

Les troubles dépressifs majeurs, épisodiques et récurrents, sont définis conjointement dans deux ouvrages :

- Dans la dixième révision de la Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes (CIM) de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) les syndromes dépressifs majeurs sont définis dans la sous-partie F32.
- Dans le manuel diagnostique et statistique des maladies mentales (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, DSM) de l'association américaine de psychiatrie (*American Psychiatric Association*, APA), dont la cinquième édition a été éditée en mai 2013

Les définitions et critères diagnostics de la CIM tendent à être d'avantages utilisés dans les pays européens tandis que les définitions du DSM sont surtout utilisées dans les pays non-Européens et anglo-saxons. [2] Les différences entre la CIM et le DSM tendent cependant à se réduire au fil des éditions.[3] (Tableau 1)

Tableau 1 Codes de l'ICD-10 et du DSM-IV pour les troubles dépressifs majeurs

CIM-10	DSM-IV équivalent
F32 Episode dépressif	296.2
F32.0 Episode dépressif léger	296.21
F32.1 Episode dépressif modéré	296.22
F32.2 Episode dépressif sévère sans symptômes psychotiques	296.23
F32.3 Episode dépressif sévère avec symptômes psychotiques	296.24
F32.9 Episode dépressif, sans précision	296.2
F32.8 Episode dépressif, autre	-
F33 Trouble dépressif récurrent	296.3
F33.0 Trouble dépressif récurrent, épisode léger	296.31
F33.1 Trouble dépressif récurrent, épisode modéré	296.32
F33.2 Trouble dépressif récurrent, épisode sévère sans symptômes psychotiques	296.33
F33.3 Trouble dépressif récurrent, épisode sévère avec symptômes psychotiques	296.34
F33.4 Trouble dépressif récurrent, actuellement en rémission	296.35/.36
F33.9 Trouble dépressif récurrent, sans précision	296.3
F33.8 Trouble dépressif récurrent, autre	-

La dixième révision de la CIM définit les épisodes dépressifs majeurs comme suit :

« Dans les épisodes dépressifs légers, modérés ou graves typiques, le patient connaît une diminution de l'humeur, une perte d'énergie, et une diminution de l'activité. L'aptitude au plaisir, à l'intérêt, et à la concentration est réduite, et une fatigue marquée après un effort, même minime, est commune. Les troubles du sommeil et de l'alimentation sont courants. L'estime de soi et la confiance en soi sont réduites et des pensées de culpabilité ou de dévalorisation sont souvent présentes, même dans les formes bénignes. L'humeur dépressive est constante, quelles que soient les circonstances, et peut être accompagnée de symptômes dits «somatiques», tels que la perte d'intérêt et de sentiments agréables, se réveiller le matin plusieurs heures avant l'heure habituelle, des symptômes dépressifs plus marqués dans la matinée, un retard psychomoteur marqué, l'agitation, la perte d'appétit, une perte de poids et la diminution de la libido. Selon le nombre et la gravité des symptômes, un épisode dépressif peut être qualifié de léger, modéré ou sévère. »¹

Le nombre de symptômes susmentionnés présents et la façon dont ceux-ci altèrent la vie sociale du patient, son humeur et sa capacité d'action déterminent la sévérité du trouble dépressif. Toujours selon la CIM-10 :

- Un épisode dépressif léger implique deux ou trois de ces symptômes, avec un faible impact sur les activités du patient,
- Dans un épisode dépressif modéré, quatre ou plus de ces symptômes sont retrouvés, avec un impact plus important sur la vie quotidienne des patients, perturbant la poursuite des activités quotidiennes.
- Un épisode dépressif sévère regroupe plusieurs symptômes de façon marquée. Généralement la perte de l'estime de soi et des idées de dévalorisation ou de culpabilité sont retrouvés. Les activités de la vie quotidienne sont fortement entravées, des pensées suicidaires et passages à l'acte sont fréquents. Des symptômes somatiques, résultant de la translation de l'humeur du patient en faiblesses physiques, sont souvent présents.

Des symptômes psychotiques comme des hallucinations, délires, un retard psychomoteur ou la stupeur peuvent être rencontrés chez certains patients souffrant d'épisodes dépressifs sévères. La section F33 de la CIM-10 définit les troubles dépressifs récurrents comme: « Des troubles caractérisés par des épisodes dépressifs répétés sans antécédents d'épisodes maniaques ».1

Comme les épisodes dépressifs isolés, les épisodes survenant dans le cadre de troubles dépressifs récurrents peuvent être définis comme légers, modérés ou sévères (avec ou sans symptômes psychotiques associés). Un patient ayant connu au moins deux épisodes dépressifs dans le passé et ne ressentant pas de symptômes dépressifs pendant plusieurs mois est considéré en rémission.

Les troubles dépressifs majeurs sont associés à un taux élevé de rechutes (avant la guérison) et de récurrences (patients en guérison).[4;5] 80% des patients souffrant d'un premier épisode dépressif majeur souffriront d'au moins un autre épisode durant leur vie.[6] Ainsi, les troubles dépressifs majeurs constituent un fardeau à long terme pour les patients et peuvent être considérés comme une maladie chronique.[7]

1 Traduction de l'auteur

1.2.Epidémiologie de la dépression

Selon l'OMS, la dépression est un trouble mental courant: à l'échelle mondiale, plus de 350 millions de personnes de tous âges souffrent de dépression. Elle est la principale cause d'invalidité dans le monde et sa prévalence est deux fois plus élevée chez les femmes que les hommes.[1]

La plus forte prévalence des troubles dépressifs majeurs chez les adultes est retrouvée aux États-Unis, avec une prévalence sur la vie entière de 16,2 à 16,9% alors que celle-ci n'est que de 3% au Japon.[8;9] De tels écarts entre les pays développés peuvent s'expliquer par d'importantes différences culturelles dans la caractérisation et de diagnostic de la dépression.[10]

En France, le nombre de personnes souffrant de trouble dépressif majeur a été estimée à environ 14,9% de la population totale avec une prévalence presque deux fois plus élevée chez les femmes (20,2%) que les hommes (9,1%).[11]

1.3.Diagnostic et évaluation des malades

Le diagnostic peut être effectué par un médecin généraliste, en particulier en présence de symptômes somatiques, ou par un psychiatre. L'examen du malade porte sur son environnement actuel, son histoire personnelle, les symptômes présents et ses antécédents familiaux. Il s'agit de distinguer un trouble dépressif majeur de troubles de l'humeur transitoires et bénins, ou d'autres maladies susceptibles d'affecter l'humeur comme les hypothyroïdies.[12;13]

Les trois symptômes caractéristiques explorés chez les patients sont une humeur dépressive, l'anhédonie et une perte d'énergie.[14] La présence de deux d'entre eux est nécessaire à l'établissement du diagnostic du trouble dépressif et la persistance des symptômes pendant plus de deux semaines est requise pour qu'ils soient qualifiés de majeurs.

Selon l'APA, cinq sous-types de dépression peuvent être distingués (mélancolique, atypique, catatonique, post-partum et le trouble dépressif saisonnier). Cependant, la stratégie de prise en charge globale reste similaire pour toutes les formes de dépression.[6]

Les troubles dépressifs majeurs sont généralement évalués au moyen de l'échelle d'évaluation de dépression de Hamilton (*Hamilton Rating Scale for Depression, HRSD*) ou de l'échelle de dépression de Montgomery-Asberg (*Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS*). Bien qu'ils ne s'agissent pas d'instruments de diagnostic, ces échelles permettent aux médecins de sonder le type et le niveau de gravité des symptômes dépressifs et d'évaluer la sévérité de la maladie chez les patients diagnostiqués. Les deux échelles sont largement utilisées en tant qu'outils d'évaluation des symptômes dépressifs. Ils constituent une mesure de résultats dans de nombreuses études cliniques en dépression. Ces instruments coïncident sur de nombreux sujets qu'ils évaluent et sont bien corrélés.[15]

Beaucoup d'épisodes de syndrome dépressif majeur ont tendance à se résoudre seuls, indépendamment de l'introduction d'un traitement antidépresseur. Par ailleurs, le pronostic de la dépression varie beaucoup entre les patients hospitalisés et ceux suivis en consultation externe : les données issues d'hospitalisations ont tendance à déclarer une chronicité de la maladie plus importante, que celles issues d'études réalisées dans le cadre des soins primaires.[16]

La probabilité de récurrence est plus élevée chez les patients dont les symptômes n'ont pas été entièrement résolus, illustrant la nécessité de poursuivre les traitements antidépresseurs pendant plusieurs mois après la rémission afin de prévenir les rechutes.

Les troubles dépressifs majeurs peuvent causer de nombreux symptômes qui sont associés à une incapacité et aboutissent à une diminution de la productivité du patient. Parallèlement à une humeur dépressive, des modifications des fonctions endocrines et immunitaires sont retrouvées et peuvent mener à des troubles physiques et raccourcir l'espérance de vie des patients déprimés par accroissement du risque de suicide ainsi qu'une mortalité générale supérieure.[17] Il a ainsi été démontré que les patients souffrant d'épisode dépressif majeur ont plus de risques de mourir d'un infarctus du myocarde [18], en particulier lorsque le syndrome dépressif majeur est associé à un trouble d'anxiété généralisé.[19] Chez les jeunes, la dépression peut conduire à une modification des comportements responsables d'une moindre aversion au risque et le développement de comportements à risque comme le tabagisme ou des activités sexuelles à risque.[20] Les patients dépressifs sont également plus à risque de se suicider: un rapport du taux de mortalité par suicide par rapport à la population générale de 20,9 chez les hommes et 27 chez les femmes a été rapporté.[21]

1.4. Les étiologies impliquées dans les troubles dépressifs

1.4.1. De nombreux déclencheurs supposés

Les causes des syndromes dépressifs majeurs ne sont pas claires et une série de déclencheurs semblent interagir dans son développement. L'approche biopsychosociale considère que des facteurs biologiques, psychosociaux et sociaux sont les fondements de la santé mentale et jouent tous un rôle dans l'apparition de la dépression.[22] Selon le modèle diathèse-stress, une vulnérabilité préexistante (une diathèse) est activée par les événements stressants de la vie. Cette diathèse pourrait être soit génétique (reposant sur certains polymorphismes identifiés de gènes codant des transporteurs de neurotransmetteurs [23;24]), impliquer une interaction entre les qualités innées d'une personne et ses expériences (nature contre culture) ou résulter des schémas de pensée acquis pendant l'enfance.[25]

1.4.2. Des bases physiologiques incertaines

Sur le plan physiologique, l'une des théories les plus mentionnée est l'hypothèse de la sensibilité des récepteurs. Elle dérive de l'hypothèse monoaminergique de la dépression qui stipule que les troubles dépressifs majeurs sont associés à une discordance dans les concentrations synaptiques des neurotransmetteurs monoaminergiques (sérotonine, dopamine et noradrénaline) qui semblent être impliqués dans la régulation de l'humeur et de l'énergie. Lorsque les niveaux synaptiques de ces neurotransmetteurs sont insuffisants, leurs voies de signalisation sont inhibées. Cela provoquerait des troubles de l'humeur et de l'énergie, constituant, à terme, les troubles dépressifs majeurs.[26] L'action de médicaments antidépresseurs en rétablissant des concentrations monoaminergiques synaptiques plus élevées, ramènerait l'humeur des patients à des niveaux normaux. Cette théorie n'explique toutefois pas pourquoi les traitements antidépresseurs souffrent d'un temps de latence de plusieurs semaines dans leur efficacité clinique [27], et ce, bien que leur administration se traduise par une élévation rapide des taux synaptiques monoaminergiques (ce qui a cependant été réfuté certaines études [28]), ou par quels mode d'action les médicaments antidépresseurs permettent une restauration durable de l'humeur des patients à un niveau normal.

L'hypothèse de la sensibilité des récepteurs vient compléter l'hypothèse monoaminergique en considérant le rôle des récepteurs présynaptiques aux monoamines. Ces récepteurs, en stimulant la recapture des neurotransmetteurs monoaminergiques au niveau de la terminaison axonale, entraînent la réduction des concentrations en monoamines dans la fente synaptique. En augmentant de façon continue les concentrations synaptiques en monoamines, les antidépresseurs pourraient, à terme, conduire à une régulation de ces récepteurs

présynaptiques, aboutissant à la normalisation des niveaux de monoamines avant l'arrêt du traitement.[29]

D'autres théories sur les déterminants physiologiques du syndrome dépressif majeur existent, impliquant des troubles du rythme circadien [30] ou des anomalies dans les diverses régions du cerveau telles que les noyaux du raphé, qui sont la seule source de sérotonine dans le cerveau.[31] Certaines études ont démontré l'importance de la neuroplasticité dans la dépression: les patients déprimés montrent des signes de neuroplasticité altérée, pouvant résulter de stress chroniques ou d'expériences traumatisantes. En outre, les traitements antidépresseurs ont montré une action favorable à la neuroplasticité.[32] Dans l'ensemble, la physiopathologie de la dépression reste incertaine, interrogeant l'efficacité de la pharmacothérapie employée seule dans ce domaine.

1.5. Les médicaments antidépresseurs, première ligne de traitement dans les syndromes dépressifs majeurs modérés à sévères

1.5.1. Des traitements récents et très nombreux...

Les traitements pharmacologiques constituent la première ligne de traitement des syndromes dépressifs majeurs.[33] Le développement des médicaments antidépresseurs ou « thymoleptiques » a commencé dans les années 1950 avec le développement de l'isoniazide et de l'iproniazide, originellement comme traitements antituberculeux. Ces médicaments ont rapidement démontré un effet sur l'humeur du patient, probablement par un mécanisme d'inhibition du catabolisme des monoamines. Des études ultérieures ont mis en évidence l'effet antidépresseur des composés tricycliques, menant à la découverte et au développement de l'imipramine.

De nombreux traitements antidépresseurs ont été développés depuis les années 1950, avec pour mode d'action commun supposé, l'élévation des concentrations synaptiques en monoamines. La plupart d'entre eux inhibent les protéines impliquées dans la recapture ou le catabolisme de celles-ci, certains favorisent leur libération dans la fente synaptique.[34]

Les traitements antidépresseurs peuvent être classés comme suit:

- Les antidépresseurs tricycliques (ATC): ils bloquent la recapture de la noradrénaline (NA) et de la sérotonine (5-HT) et comprennent : l'amitriptyline (Laroxyl[®]), la clomipramine (Anafranil[®]), l'imipramine (Tofranil[®]), la nortriptyline (Nortrilen[®])
- Les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS) : réduisent la recapture de la sérotonine par les neurones présynaptiques et maintiennent ainsi des niveaux synaptiques de sérotonine plus élevés. Les ISRS comprennent le citalopram (Seropram[®]), l'escitalopram (Seroplex[®]), la paroxétine (Deroxat[®]), la fluoxétine (Prozac[®]), la fluvoxamine (Floxyfral[®]), la sertraline (Zoloft[®])
- Les inhibiteurs de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) : agissent en inhibant la recapture de ces deux monoamines. Ils intègrent la duloxétine (Cymbalta[®]), la desvenlafaxine, la venlafaxine (Effexor[®])
- Les Inhibiteurs de la Monoamine Oxydase (IMAO) : ils inhibent les deux sous-types A et B de la MAO, une enzyme impliquée dans la principale voie catabolique de la dopamine, la sérotonine et la noradrénaline. Ils sont à l'origine d'interactions potentiellement graves avec certains aliments et médicaments, les IMAO classiques tels que le tranlycypromine (Parnate[®]) sont donc rarement prescrits aujourd'hui. Plus récemment les IMAO réversibles et sélectifs du sous-type B de la monoamine oxydase ont été introduits tels que le meclobemide.

- D'autres antidépresseurs aux modes d'action variés existent tels que les inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline et de la dopamine (bupropion), des antagonistes-inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, la vilazodone un agoniste, agoniste partiel et antagoniste des récepteurs aux monoamines, la mirtazapine, un agoniste sérotoninergique et dopaminergique, etc.

Lorsque les antidépresseurs ont été mis sur le marché, ce domaine de la pharmacologie ne suscitait pas un enthousiasme élevé auprès des laboratoires pharmaceutiques, le marché potentiel pour de tels traitements étant alors estimé faible. En 1988, la fluoxétine est commercialisée sous le nom de Prozac® par Eli Lilly. C'est le premier antidépresseur considéré comme un *blockbuster*. La dépression représente aujourd'hui un marché considérable et très concurrentiel pour l'industrie pharmaceutique, au sein duquel plusieurs « blockbusters » ont été mis sur le marché durant les années 1990 (paroxétine, sertraline, citalopram et escitalopram, venlafaxine...).[35] En Janvier 2012, 46 médicaments étaient en développement clinique dans le domaine de la dépression et exploraient de nombreux modes d'actions différents, en particulier les médicaments en phase précoce de développement. Ceux-ci ont dorénavant des cibles pharmacologiques différentes des récepteurs aux monoamines. Cette situation représente bien la nature très concurrentielle du marché des antidépresseurs dans lequel une multitude d'ISRS et d'IRSN constituent la première et seconde ligne de traitement, tandis que de nouveaux traitements aux modes d'action différents émergent.[36]

1.5.2. ...à l'efficacité incertaine...

De nombreux facteurs rendent l'évaluation des traitements pharmacologiques des syndromes dépressifs majeurs difficiles : il n'existe pas de modèle animal de la dépression, les syndromes dépressifs majeurs ont une progression épisodique au cours de laquelle les épisodes peuvent se résoudre spontanément. Cela rend difficile la distinction, au cours des études, de ce qui relève de l'efficacité propre du traitement et ce qui relève d'un effet placebo.[34]

Afin d'évaluer l'efficacité des traitements pharmacologiques et psychologiques de la dépression, l'institut national américain de la santé mentale (*National Institute of Mental Health*, NIMH) a réalisé l'étude *Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression* (STAR*D, traitements séquentiels alternatifs pour traiter la dépression) en 2006. Cette étude a été conçue pour déterminer quels traitements sont les plus efficaces après l'échec ou une intolérance au traitement par ISRS. L'étude a inclus 4041 patients ambulatoires âgés entre 18 et 75 ans et souffrant de syndrome dépressif majeur non-psychotique, sur une période de 37 mois. Elle a été réalisée dans 41 centres cliniques à-travers les Etats-Unis. Le diagnostic de dépression non psychotique était posé sur la base des définitions du DSM-IV et par un score MADRS supérieur ou égal à 14.[37] Les résultats de l'étude ont été les suivants:

- La première ligne de traitement par citalopram a été suivie de la rémission de 943 des 2876 participants (33%) après une période moyenne de 6,7 semaines.[38] Environ 20% des patients étaient perdus de vue suite à cette première ligne de traitement.[37]
- Après la seconde ligne de traitement, 21 à 30% des 1439 patients encore dans l'étude étaient en rémission. Seuls 310 patients (11% de la population à l'inclusion) étaient désireux de poursuivre l'étude.[37] Un changement de traitement a été suivi d'une rémission chez environ un quart des patients.[39]
- Après la troisième ligne de traitement, 17,8% des 310 patients restants, et 10.1% des 109 patients encore suivis après la quatrième ligne, étaient en rémission.

- Après un suivi d'un an, 93% des 1085 participants ayant été rémission (soit 37% des patients inclus) avaient rechuté ou été perdus de vue. [37]
- Il n'a été détectée aucune différence statistiquement significative entre les traitements évalués dans l'étude en termes de :
 - taux de rémission,
 - taux de réponse,
 - durée passée en rémission,
 - durée passée en réponse.[37;40]

1.5.3. ... au cœur de nombreuses controverses

Les résultats de l'étude STAR*D, ainsi que de nombreux autres, ont souligné les faiblesses des traitements antidépresseurs dans la prise en charge des syndromes dépressifs majeurs en termes d'efficacité et de sécurité. En particulier, une étude publiée en 2010 a conclu que les avantages des antidépresseurs pourraient être minimes, voire inexistant, chez les patients atteints de troubles dépressifs légers à modérés. Cette étude concluait cependant que les bénéfices des antidépresseurs dans les formes sévères de dépressions sont considérables.[41]

Par ailleurs, une controverse s'est développée au sein de la communauté médicale et scientifique et auprès de l'opinion publique concernant le risque de syndrome de sevrage associé aux traitements antidépresseurs, ces derniers étant parfois qualifiés de « drogues légales » pouvant entrer dans le champ d'une consommation récréative et dont les conditions de diagnostic et de prescription peuvent favoriser des comportements addictifs et violents.[42-44] Des témoignages de syndromes de sevrage associés aux antidépresseurs et aux ISRS en particuliers sont nombreux, qu'il s'agisse de rapports de cas publiés ou d'essais contrôlés randomisés.[45] Dans leur livre "Medicines out of Control? Antidepressants and the Conspiracy of Goodwill", Charles Medawar et Anita Hardon ont ainsi révélé comment GlaxoSmithKline a procédé à la modification subite de la notice de la paroxétine en 2002. Le risque de syndrome de sevrage pour les patients y a alors été multiplié par 125, passant de 0.2% à 25% des utilisateurs. Ceci a pu conduire à la remise en cause de la confiance portée à la science médicale et aux systèmes de contrôle des médicaments existants. Ces derniers ayant mis plus de dix ans à identifier et prendre en considération un effet secondaire potentiellement dangereux et largement identifiable, alors même que de nombreux témoignages de patients mentionnant ce problème étaient disséminés sur internet.[46]

Une méfiance similaire envers la définition des maladies mentales et leur diagnostic existe. En particulier, les versions successives du DSM ont conduit à une inflation de plus en plus rapide du nombre de maladies mentales répertoriées (passant de 40 à 600 en 60 ans), tandis que la consommation de médicaments psychotropes aux Etats-Unis a augmenté de 4800% en 26 ans.[47] La récente introduction de la cinquième version du DSM a été accompagnée de critiques de la part de la communauté médicale et du public. Dans le champ de la psychiatrie, où la limite entre fonctionnement normal et pathologique est sans cesse remise en question, l'abaissement d'un seuil définissant une maladie donnée peut être perçu comme la génération de nouveaux malades et des parts de marché leur correspondant pour l'industrie pharmaceutique. L'élévation du nombre de personnes diagnostiquées et traitées pour dépression peut porter à questionner la réalité de l'augmentation des cas de dépression dans la population et à suspecter un sur-diagnostic important de cette pathologie.[48;49]

La cinquième version du DSM a ainsi suscité des interrogations relevant de la distinction entre deuil et dépression clinique. Dans les précédentes versions du DSM existait une clause d'exclusion du deuil de la dépression. Celle-ci prévenait le diagnostic de la dépression chez les personnes en deuil après le décès d'un proche.[3] Lors des délibérations concernant la

cinquième édition du DSM, il était question que le manuel identifie spécifiquement la minorité de patients chez qui le deuil possède une nature invalidante sous le terme de « trouble de deuil compliqué » (*complicated grief disorder*) ou de « trouble de deuil prolongé » (*prolonged grief disorder*). Il n'existait cependant pas de consensus autour de d'une telle addition au DSM et cet ajout a été rejeté. À la place, le comité a supprimé la clause d'exclusion du deuil des troubles dépressifs.[50] Cette modification a été critiquée par la communauté psychiatrique car elle ne satisfaisait pas aux conditions nécessaires à une modification du DSM et qu'elle peut être perçue comme un pas de plus vers la pathologisation de comportements humains normaux.[51]

1.6. Autres traitements de la dépression

D'autres traitements que les médicaments antidépresseurs sont utilisés dans le cadre de la prise en charge des patients dépressifs. Ces traitements incluent les psychothérapies ainsi que des traitements alternatifs/complémentaires.

- Les psychothérapies telles que la thérapie cognitive et comportementale, la psychothérapie interpersonnelle, la thérapie psychodynamique, la thérapie par résolution de problèmes, les thérapies de couple et/ou familiale peuvent être employées seules ou en combinaison avec les traitements antidépresseurs. Il en va de même avec la psychanalyse. Ces formes de prise en charge permettent de gérer les épisodes dépressifs et aident à prévenir les rechutes.
- Les formes de prise en charge somatiques telles que l'électroconvulsivothérapie ou la stimulation magnétique transcranienne peuvent être employées chez les patients souffrant de syndromes dépressifs majeurs sévères non répondeurs aux traitements antidépresseurs et/ou développant des symptômes somatiques.
- Des traitements non conventionnels de la dépression existent et tendent à devenir plus communs, malgré le manque voire l'absence de preuves de leur efficacité. Ces traitements sont sujets à d'importantes variations au regard de leur nature et de leurs modalités d'utilisation entre patients et praticiens. On peut citer les extraits de Millepertuis (*Hypericum perforatum*), la S-adenosyl méthionine, les acides gras oméga-3, les folates, la luminothérapie ou l'acupuncture.

[52;53]

1.7. Les stratégies de traitement dans les recommandations internationales

De nombreux guides et recommandations relatives au traitement des syndromes dépressifs majeurs existent. Ces guides partagent les principes de base suivants :

- Le traitement doit être personnalisé.
- Les patients doivent être avertis de la longue durée potentielle du traitement.
- Les soins doivent être basés sur l'évaluation de la sévérité de la maladie.

Le but du traitement est la rémission.(

Tableau 2)

Le traitement de première ligne de la dépression est le plus sujet aux variations entre les recommandations. Ceci pourrait être dû au manque de données concernant les formes légères de dépression par rapport aux formes modérées et sévères.[54]

- Les recommandations de la Fédération mondiale des sociétés de psychiatrie biologique (*World Federation of Societies of Biological Psychiatry, WFSBP*) prescrivent une surveillance attentive des patients et, selon leurs préférences, la mise en place d'une éducation psychologique, d'une intervention psychosociale, d'une psychothérapie ou d'une monothérapie antidépresseur.[55]
- Le Réseau canadien pour l'humeur et les traitements de l'anxiété (*Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments, CANMAT*) dans ses recommandations cliniques pour la prise en charge des syndromes dépressifs majeurs chez l'adulte, recommande le suivi d'une thérapie cognitive, d'une thérapie cognitive et comportementale ou d'une thérapie interpersonnelle avec une efficacité comparable aux traitements antidépresseurs dans le traitement de la dépression légère à modérée.[56]
- L'Association américaine de psychiatrie (*American Psychiatric Association, APA*) dans son guide pour le traitement des patients souffrant de syndrome dépressif majeur, recommande la psychothérapie ou la thérapie par antidépresseur selon les préférences du patient et une combinaison des deux thérapie si le patient n'a pas atteint la rémission avec un de ces mode de traitement par le passé.[52]
- Au Royaume-Uni, l'institut national pour la santé et l'excellence des soins (*National Institute for Health and Care Excellence, NICE*) recommande la prise en charge des formes légères et modérés de dépression majeure par des modes de traitement d'intensité faible dans un premier temps (thérapie cognitive-comportementale auto-administrée, thérapies de groupes, éducation du patient). Si ces traitement d'intensité faible ne permettent pas la rémission du patient, une monothérapie antidépresseur ou une psychothérapie cognitive peut être prescrit.[53]
- Les recommandations de l'association anglaise pour la psychopharmacologie dans le traitement des troubles dépressifs par antidépresseurs (*British Association for Psychopharmacology evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants*) recommandent la psychothérapie cognitive, la thérapie comportementale ou la thérapie interpersonnelle dans la dépression légère. Les patients souffrant de dépression légère chronique et ceux ayant des antécédents de dépression modérée ou sévère peuvent recevoir des médicaments antidépresseurs.[57]

Les recommandations font consensus autour du recours aux médicaments antidépresseurs (en particulier les ISRS et IRSN) ou à la psychothérapie en première ligne pour les patients souffrant de dépression modérée.[52;53;55-57] Les médicaments tricycliques et les IMAO ne sont pas recommandés à ce stade du fait des risques qu'ils présentent.[58]

Tous les rapports s'accordent sur l'utilisation de l'électroconvulsivothérapie, d'associations d'antidépresseurs et de psychothérapie ou de d'antidépresseurs et d'agents antipsychotiques dans les cas de dépression sévère et/ou avec une composante psychotique.[52;53;55-57]

Une fois le traitement débuté, une évaluation régulière de l'état du patient et de sa réponse au traitement doit être réalisée afin d'identifier des problèmes tels qu'une mauvaise observance, le manque d'efficacité, la survenue d'effets secondaires ou d'autres problèmes de tolérance.[52;53] Des mesures appropriées doivent être prises une fois un problème identifié : modification de la posologie, changement de traitement (au sein de la même classe d'antidépresseur ou d'une autre classe), prise en charge des effets secondaires, etc.[52]

Bien que de nombreux guides et recommandations existent concernant la gestion des troubles dépressifs majeurs, ceux-ci s'accordent sur le recours aux antidépresseurs (en particulier les ISRS) en première ligne de traitement. Cependant, la prise en charge de la dépression doit être basée sur les préférences individuelles, en prenant compte des symptômes du patient, de ces troubles psychologiques, de ces comorbidités, ainsi que de ses antécédants médicaux.[54]

Tableau 2 Principes du traitement de la dépression dans les recommandations Américaines et Européennes, d'après Davidson (2010)[54]

Traitement de l'épisode dépressif (aigu)
Réaliser une évaluation diagnostique complète
Evaluer le risque de préjudice pour soi et les autres
Evaluer les facteurs de stress de la vie courante et les autres problèmes de santé
Choisir un type de prise en charge approprié
Personnalisation du programme de traitement
Reconnaître et faire comprendre que le traitement peut être de long terme
Recourir aux doses et durées de traitement adéquates
Dispenser des soins basés sur l'évaluation de la maladie
Traiter jusqu'à rémission
Traitement de continuation
Poursuivre le traitement pendant 6 à 9 mois aux mêmes doses après rémission
Planifier des visites de suivi régulières
Surveiller l'observance et les signes de rechute
Traitement de maintenance
Poursuivre le traitement pendant au moins un an dans la plupart des cas
Lorsque l'interruption du traitement est considérée possible, arrêter celui-ci progressivement
Surveiller l'observance et les signes de rechute

1.8. Le poids économique des troubles dépressifs majeurs

On peut distinguer plusieurs composantes du fardeau économique posé par la dépression :

- La prise en charge et les soins portés aux patients génère des coûts médicaux directs de par l'importance des ressources qu'ils consomment, générant d'importantes dépenses pour les systèmes de santé nationaux, les assureurs privés et les patients. La dépression étant une pathologie très répandue, de nombreux patients requièrent d'être suivi par des professionnels de santé (généralistes, infirmières, spécialistes) occasionnant de nombreuses consultations et visites de suivi. Beaucoup de patients suivent un traitement pharmacologique qui peut provoquer des effets indésirables dont la prise en charge sera à l'origine de coûts supplémentaires. Enfin, les interventions psychosociales, ainsi que les traitements complémentaires et alternatifs doivent être pris en considération dans les coûts de traitement.
- La dépression est génératrice d'arrêts de travail et de troubles de l'humeur qui altèrent la productivité des patients de par une élévation de l'absentéisme au travail et des phénomènes de « présentéisme » (productivité non-optimale des patients présents au travail). [59;60]
- Des coûts supplémentaires sont générés par les suicides liés à la dépression.[60]

Trois facteurs majeurs à l'origine de ce poids économique peuvent être identifiés : le taux de prévalence de la maladie, la proportion des patients traités et le niveau d'incapacité que la dépression induit chez les patients.[60]

La nature invalidante de la dépression peut affecter les capacités cognitives, comportementales et physiques des patients. Cela peut affecter leur formation et leur vie professionnelle [61;62] ainsi que d'autres marqueurs sociaux tels que la parentalité précoce [63] et l'instabilité maritale.[64]

Une étude de 2003 a estimé le fardeau posé par la dépression aux Etats-Unis entre 1990 et 2000. Les résultats pour l'année 2000 sont un coût de 83,1 milliards de dollars dont 26.1 milliards (31%) de dépenses médicales directes. 5,4 milliards (7%) étaient dus à

l'augmentation de la mortalité par suicide et 51,5 milliards (62%) étaient des coûts professionnels.[60]

De la même façon, au Royaume-Uni, plusieurs études ont estimé le coût de la dépression, confirmant la prépondérance des pertes d'emploi et des pertes de productivité dans celui-ci : ces postes de coûts représentant 78 à 90% du coût total.[53] McCrone et ses collègues ont évalué le coût total des soins pour la dépression en Angleterre à 1,7 milliards de Livres Sterlings en 2007, les pertes d'emploi portant le coût total de la pathologie à un total de 7,5 milliards. D'ici 2026, leurs projections tablent sur un accroissement de ces dépenses à 3 et 12,2 milliards de Livres Sterlings respectivement.[65]

Tous ces résultats révèlent l'importance du fardeau économique que la dépression fait peser sur les patients et leurs aidants, les systèmes de santé et sur la société dans son ensemble.



Etant donné l'importance grandissante que les troubles dépressifs majeurs sont amenés à prendre dans nos sociétés, la question de l'efficacité des traitements antidépresseurs et des coûts d'opportunité qu'ils représentent pour les payeurs de soins (assurances maladies publiques et privées, patients) doit être posée. Cela passe par une évaluation précise des bénéfices de ces traitements, de leurs risques, de leurs résultats en termes de santé et des coûts qu'ils génèrent. Une telle évaluation doit notamment reposer sur des données de long terme qui ne peuvent être produites par des études cliniques et épidémiologiques seules mais peuvent être estimées grâce à un processus de modélisation économique.

2. Les modèles de décision en santé

2.1.L'analyse de décision en économie de la santé

Les dépenses de santé tendent à croître dans les pays développés du fait notamment du progrès technique et de l'innovation, des changements des pratiques en santé, du vieillissement de la population qui s'accompagne de l'accroissement des maladies chroniques et de la dépendance.[66] En 2010, pour la première fois, l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) a enregistré une croissance nulle des dépenses de santé en valeur réelle. Depuis le début de la crise économique de 2008, les dépenses de santé ont diminué dans de nombreux états de l'OCDE après des années de croissance ininterrompue.[67]

Les payeurs impliqués dans les différents systèmes de santé à-travers le monde actent en faveur d'efforts pour réduire la dépense de soins de santé et sont plus attentifs au fait d'« en avoir pour l'argent » qu'ils investissent dans les soins et autres produits de santé, que ce soit en termes de résultats au niveau individuel (guérison, peu d'effets indésirables, durée d'incapacité induite par le traitement et/ou la pathologie, etc.) ou au niveau collectif (productivité, contributions aux dépenses publiques, etc.)[67]

De fait, les nombreuses agences d'évaluation des technologies de santé génèrent un besoin grandissant pour l'analyse de décision dans le champ de la santé.[68-72] L'approche économique fournit des outils cohérents, explicites et éprouvés pour mesurer et valoriser les résultats des traitements en termes de santé et de coûts, tout en tenant compte des préférences individuelles, des choix sociétaux et de l'incertitude inhérente à de telles méthodes.[73]

Ainsi, l'analyse de décision basée sur l'évaluation médico-économique des technologies de santé apporte un support quantitatif pour aider la prise de décision.[74] En permettant une représentation des alternatives existantes, en quantifiant l'incertitude dans les problèmes de décision et en évaluant les différentes possibilités en termes d'objectifs et de résultats attendus, l'analyse de décision est devenue un outil prisé dans de nombreux domaines, y-compris les soins et la santé.[75]

Les analyses coûts-efficacité

Il existe différentes méthodes d'évaluation économique en santé : étude de minimisation des coûts, études coût-bénéfice, études coût-efficacité (au sein desquelles les analyses coûts-utilité peuvent être distinguées).

Les analyses coût-efficacité sont menées pour évaluer à la fois les résultats économiques et de santé des technologies de santé. Elles sont conçues pour aider la prise de décision au regard du prix et de la prise en charge sociétale des médicaments, dispositifs médicaux, actes de soins, etc. Ces études visent à mettre en perspective les innovations en termes de résultats cliniques et d'effets sur la santé que les nouvelles technologies peuvent apporter et les coûts qu'elles généreront et/ou supprimeront.

Dans une analyse coût-efficacité, les coûts et l'efficacité d'une intervention et de ses alternatives sont estimés. Leurs différences de coûts et d'effets sont calculées et présentées sous la forme d'un ratio présentant le coût par unité de résultat de santé ou d'effet.[73] On parle de coût différentiel, d'effet différentiel et de ratio-différentiel coût-résultat (RDCR).

Dans le cas de deux stratégies de traitement *a* et *b* ayant des coûts et effets respectifs $Coût_a$, $Coût_b$, $Effet_a$ et $Effet_b$, on a la formule :

$$RDCR = \frac{Coût_a - Coût_b}{Effet_a - Effet_b} = \frac{Coût\ différentiel}{Effet\ différentiel}$$

Les coûts pris en compte

Les coûts estimés sont divers et dépendent du destinataire de l'étude. Il peut s'agir de coûts médicaux (dépenses médicales telles que les traitements, les soins, les hospitalisations, les consultations, visites, examens, etc.) ou de coûts sociétaux (perte de productivité, de salaire...). Les coûts directement dus aux traitements et ceux indirectement causés par la maladie peuvent être distingués :

- Les coûts directs sont dus à l'intervention, ils peuvent être médicaux ou non :
 - Coûts médicaux directs tels que les coûts de traitement, de consultation, etc.
 - Coûts non médicaux directs : transport des malades, vie quotidienne du malade, etc.
- Les coûts indirects sont ceux occasionnés par la maladie et l'état du patient (mais pas par le traitement évalué). Comme les coûts directs, ils peuvent être médicaux ou non :
 - Coûts médicaux indirects, par exemple, la prise en charge de la douleur.
 - Coûts non-médicaux indirects, sont notamment considérés comme tels, les pertes de salaire, les baisses de productivité dus aux arrêts de travail ou au « présentéisme » lorsque le patient est physiquement présent à son poste de travail mais que sa productivité est altérée. Etablir une liste exhaustive de ces coûts n'est pas possible, ceux-ci dépendant notamment fortement de la perspective adoptée par l'analyse.

Les coûts considérés dépendent de la perspective de l'étude :

- La perspective sociétale embrasse tous les coûts induits par le traitement et la maladie, pour la société entière.
- La perspective assureur ou payeur ne considère que les coûts remboursés.
- La perspective patient ne prend en compte que les coûts à la charge du patient.

Mesure des effets sur la santé

De nombreuses unités de mesure peuvent quantifier les effets des interventions dans différents domaines en santé (nombre de cas détectés pour les tests diagnostiques, réduction de la tension artérielle systolique en mmHg pour les antihypertenseurs, nombre de cas évités pour les vaccins, etc.), des traitements semblables peuvent également être évalués au moyen d'unités différentes. De fait, les agences d'évaluation en santé expriment un besoin pour une mesure de résultats pouvant être utilisée dans toutes les disciplines. L'unité de mesure la plus répandue répondant à ce besoin est l'année de vie ajustée par sa qualité ou QALY (*Quality Adjusted Life Year*).[76]

Les QALYs visent à capturer les effets des traitements en termes de survie et de qualité de vie liée à la santé simultanément.[77] Dans les études coût-efficacité exprimant leurs RDCR en coût par QALY, chaque situation du patient (état de santé, hospitalisation, traitement suivi, modalités de traitement, effets secondaires, etc.) est valorisée en termes de qualité de vie par des valeurs d'utilité. De telles études peuvent être appelées « études coût-utilité ». L'utilité est un moyen de quantifier et d'analyser le degré de satisfaction associé aux choix des agents économiques. Dans le champ de la santé, elles sont utilisées pour quantifier le degré de satisfaction associé aux différents états et situations des patients et établir des préférences.

Les valeurs d'utilité sont définies sur une échelle allant de 1 (parfaite santé) à 0 (mort). Il peut exister des états dont la valeur associée est inférieure à 0 (états « pires que la mort »), par exemple dans le cas de patients sujets à des douleurs importantes.[78]

La mesure d'utilité peut théoriquement prendre en compte chaque aspect de l'état du patient : son état vis-à-vis de la maladie dont il souffre (malade, en rémission, guéri, rechute...), les symptômes présents, la présence d'effets secondaires, le mode de prise en charge (ambulatoire, hospitalisation), la voie d'administration du traitement, etc.

Dans les études coût-efficacité, chaque état est caractérisé par une valeur d'utilité. La durée passée par le patient dans chaque état est estimée et la valeur d'utilité est associée à cette durée afin de produire les années de vie ajustée par leur qualité. De la même façon, des coûts sont associés à chaque état et événement. La somme des coûts permet d'obtenir le coût de la stratégie de traitement. Les différences en termes de QALYs et de coûts des stratégies comparés permettent d'obtenir la survie ajustée par la qualité de vie différentielle et le coût différentiel. Le ratio de ces paramètres constitue le RDCR de deux traitements alternatifs.

Par exemple : pour une maladie donnée dont la survie associée est d'un an dans un état de santé correspondant à une utilité de 0,5 on introduit un traitement qui permet d'allonger la survie à deux ans dans un meilleur état de santé correspondant à une utilité 0,75.

- Si le patient ne reçoit pas le traitement, sa survie ajustée par la qualité de vie est $1 * 0,5 = 0,5$ QALY.
- S'il est traité, celle-ci devient $2 * 0,75 = 1,5$ QALYs
- L'effet différentiel de ce traitement est $1,5 - 0,5 = 1$ QALY

En considérant que le coût du traitement soit 1500 € et que le coût annuel de prise en charge de la maladie est de 500 €, on obtient le coût incrémental du traitement $(1500 + 2 * 500) - (1 * 500) = 2000$ €

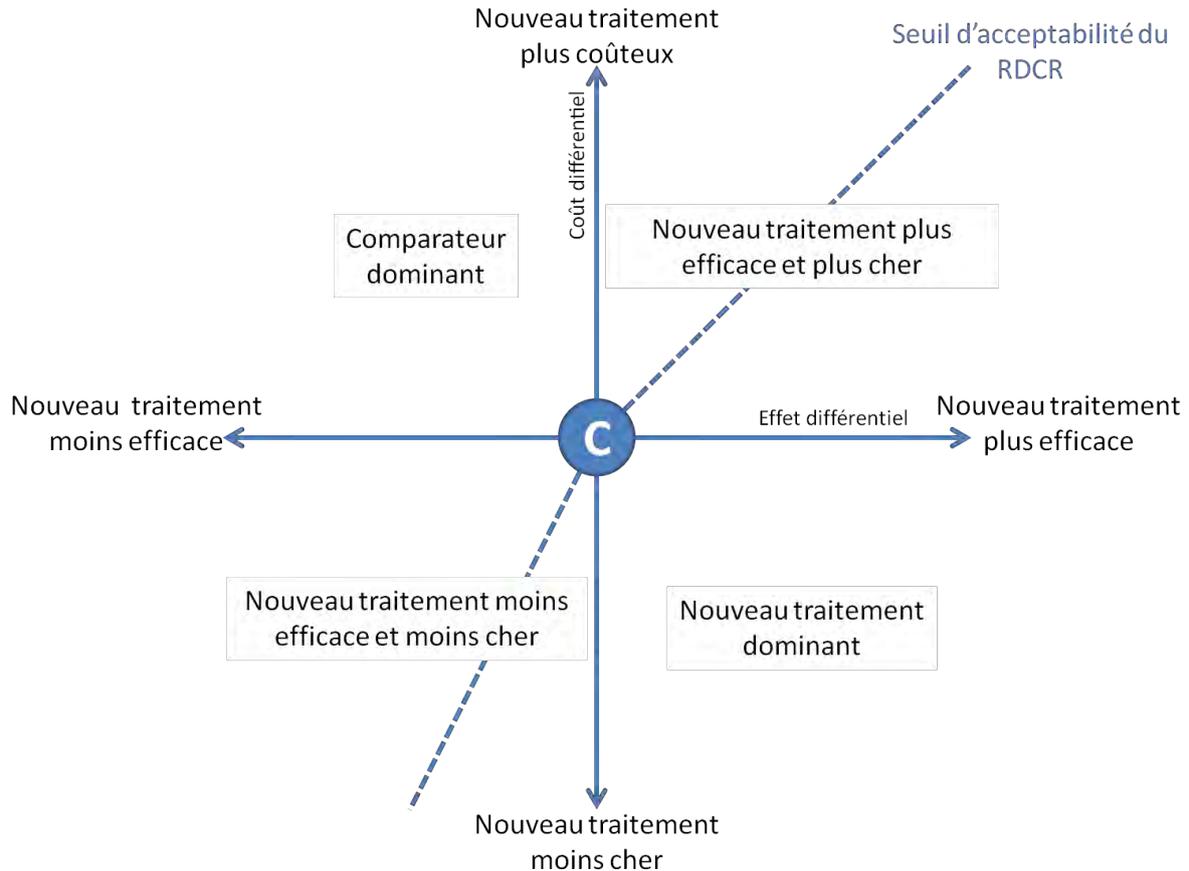
On obtient donc le ratio différentiel coût résultat du traitement:

$$RDCR = \frac{\text{Coût différentiel}}{\text{Effet différentiel}} = \frac{2000}{1} = 2000 \text{ € par QALY}$$

Les études coût-utilité constituent actuellement un standard pour l'évaluation économique en santé pour de nombreuses agences d'évaluation des technologies de santé.[68-70] Une valeur d'utilité pouvant être associée à chaque état de santé, les études coût-utilité permettent d'intégrer simultanément de nombreux paramètres dans le processus d'évaluation et de décision.

La valeur du RDCR reflète le coût additionnel qui doit être consenti pour obtenir une unité de santé (une année de vie ajustée par sa qualité dans les cas des études coût-utilité) supplémentaire. Le plan coût-efficacité est un moyen courant de représenter graphiquement les RDCR des interventions (Figure 1).

Figure 1 Le plan coût-efficacité. D'après Gray A *et al.* (2011)[76]



Cette approche graphique est utilisée pour représenter les coûts différentiels et les effets différentiels des interventions comparées, souvent le nouveau traitement et son comparateur (un traitement -ou une combinaison de traitements- actuellement utilisé, l'absence de traitement ou toute autre alternative envisageable). L'origine du graphe est le point de comparaison ou de contrôle. L'effet différentiel, relatif au comparateur, est représenté sur l'axe des abscisses, le coût différentiel sur l'axe des ordonnées. L'intervention peut être plus ou moins coûteuse et efficace que son comparateur, définissant quatre situations représentées dans les quatre quadrants de la figure :

- Une nouvelle intervention à la fois moins coûteuse et plus efficace que le comparateur est dite dominante. Une telle intervention génère plus d'effets bénéfiques à moindre coût et est représentée par un point dans le quadrant Sud-est de la figure.
- *A contrario*, une intervention plus coûteuse et moins efficace est dite dominée : elle est moins efficace et coûte plus cher. Les interventions dominées sont représentées dans le quart Nord-ouest du plan coût-efficacité.

Ces deux situations sont des cas faciles à traiter pour les décideurs : dans le premier cas, l'intervention évaluée doit être adoptée et dans le second elle doit être rejetée. Les situations représentées dans les autres quadrants du plan correspondent à des situations plus complexes mais également plus courantes :

- L'intervention peut être moins efficace et moins coûteuse que ses alternatives. De telles situations apparaissent dans le quadrant Sud-est.
- Des traitements à la fois plus efficaces et plus coûteux que leurs alternatives seront représentés par un RDCR dans le quart Nord-est.

Ces situations requièrent de faire des concessions entre le coût et les effets des interventions. Le niveau et la nature de ces concessions doivent être détaillés afin de déterminer s'il est approprié d'y consentir ou non. Le niveau d'acceptabilité maximum du compromis entre coûts et effets peut être perçu comme le RDCR maximum toléré, le coût maximum consenti pour une unité d'effet, représenté par une ligne diagonale brisée.

Les limites du recours aux QALYs

L'utilisation des années de vie corrigées par leur qualité pour mesurer les effets des technologies de santé est sujette à de nombreuses critiques. Un débat existe quant à l'utilité des études coût-utilité pour les décideurs au regard de l'intérêt des QALYs pour les patients et praticiens.[77]

En effet, le recours aux QALYs et aux valeurs d'utilité pour évaluer les interventions est basé sur deux hypothèses majeures :

- L'hypothèse de « séparabilité additive » qui stipule que la valeur d'utilité associée à un état n'est pas affectée par les états précédents et futurs du patient.
- L'hypothèse de « compromis proportionnel constant ». Elle suppose que la durée de vie qu'un patient est prêt à échanger contre une amélioration de sa qualité de vie (*time trade-off*) est indépendante du temps qu'il reste à vivre de ce patient.

Des études empiriques ont montré que ces deux hypothèses ne sont vraisemblablement pas vérifiées en vie-réelle.[79]

D'autres problèmes relevant de l'utilisation des QALYs sont imputables aux méthodes utilisées pour collecter et traiter les valeurs d'utilité associées aux états de santé. Différentes méthodes d'obtention des utilités existent : échelles d'appréciation des états de santé, pari ordinaire (*standard gamble*), arbitrage temporel (*time trade-off*) ; et aboutissent à différentes valeurs d'utilité pour les mêmes états de santé. Il n'existe cependant pas de consensus autour d'une méthode qui serait plus précise et appropriée que les autres.[77] Une fois les utilités collectées, leur agrégation en utilités sociétales reflétant les préférences d'une population entière doit être réalisée. Se pose alors la question du point de vue le plus approprié pour estimer ces valeurs sociétales (population entière, patients, proches, etc.).[77;79]

Comme vu précédemment, la comparaison basée sur les RDCR pose la question du compromis maximum acceptable entre efficacité et coûts. Celui-ci peut être représenté par un RDCR maximum ou seuil coût-efficacité au-dehors duquel la société n'est plus encline à payer pour un QALY supplémentaire.[80] Une telle conception risque de découler en la réduction de l'analyse de décision basée sur l'évaluation économique des traitements en la simple détermination de la position du RDCR du nouveau traitement relativement à ce seuil (au-dessus, la nouvelle intervention est trop chère/pas suffisamment efficace et est rejetée, en-dessous, la nouvelle intervention est dite « coût-efficace » et est adoptée). Une telle simplification du processus d'analyse de décision pose certaines questions (quel est le RDCR maximum acceptable ? comment prendre en compte l'incertitude autour de ce RDCR ? etc.) et est sujette à débat. Cette pratique repose sur une hypothèse d' « égalité des QALYs » qui stipule qu' « un QALY est un QALY, quel que soit la personne qui en bénéficie ou en pâtit ». Une telle vision est liée à la théorie utilitariste à l'origine même des valeurs d'utilité et qui veut que la décision appropriée soit celle qui maximise l'utilité. Appliquée à une entité sociétale telle qu'un système de santé financé collectivement, une telle idéologie peut mener à des problèmes éthiques, de discrimination notamment. On peut ainsi craindre qu'une telle approche favorise injustement les personnes plus jeunes et en meilleure santé qui ont d'avantage de QALYs à gagner grâce aux soins et traitements.[79;81]

Au Royaume-Uni, l'Institut national pour la santé et l'excellence des soins (NICE) a défini qu'en dessous d'un RDCR de 20 000 £/QALY, une nouvelle intervention est jugée coût-efficace. Entre 20 000 et 30 000 £/QALY, la décision relative à la recommandation de l'utilisation de l'intervention dans le système national de santé devra considérer des facteurs supplémentaires. Au-dessus de 30 000 £/QALY, une démonstration rigoureuse en faveur de l'intervention devra être produite pour qu'elle soit recommandée au système national de santé.[68] Il est cependant considéré que le NICE conçoit ses recommandations en se basant sur des seuils de coût par QALY.[81]

Au contraire, de nombreuses agences d'évaluation ont choisi de ne pas baser leurs analyses de décision en économie de la santé sur la base de seuils de coûts par QALY. En France, bien qu'elle recommande le recours aux QALYs, la Haute autorité de santé (HAS) ne mentionne pas de valeurs seuil du RDCR dans son processus d'évaluation.[69] Certaines institutions ont formellement rejeté le recours aux QALYs et aux analyses coût-utilité. Aux Etats-Unis, la récente réforme du système de santé (*Patient Protection and Affordable Care Act*) interdit à l'institut chargé de l'évaluation des traitements de développer ou d'employer des seuils basés sur le coût par QALY ou « toute autre mesure similaire dévaluant la valeur associée à la vie sur la base de l'incapacité de la personne »² dans son processus de recommandation des soins.[82] L'Institut allemand pour la qualité et l'efficacité des soins (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, IQWiG*) a également rejeté l'usage des QALYs. L'organisation mondiale de la santé a conçu une autre mesure pour l'évaluation des technologies de santé plus appropriée au contexte des pays en développement, les années de vie ajustés par l'incapacité (*Disabilities Adjusted Life Years, DALYs*).[72]

2.2. Différents types de modèles de décision en santé

Dans le domaine de l'évaluation médico-économique, un modèle de décision consiste en une approche systématique et quantitative aidant à la prise de décision entre au moins deux options possibles en condition d'incertitude. Les options et les conséquences de leurs choix respectifs sont évaluées et comparées en termes de coûts et de résultats attendus.[76]

Bien qu'ils constituent la seule source d'information fiable en matière d'efficacité des traitements, les essais contrôlés randomisés ne peuvent pas toujours comparer toutes les stratégies d'intérêt, sont limités par des considérations éthiques ou des critères de faisabilité impossibles à réunir sous contraintes budgétaire et temporelle et ne peuvent parfois pas fournir d'informations en termes de résultats thérapeutiques/cliniques pertinents, recourant alors à des résultats secondaires non pertinents dans l'analyse de décision. Enfin, du fait de leur conception, les essais cliniques randomisés ne constituent pas une source de données d'efficacité « en vie réelle » (« effectivité » ou *effectiveness*) et ne permettent donc pas la généralisation des résultats vers d'autres contextes et patients que ceux étudiés (population homogène de patients sans comorbidités, procédures standardisés, conditions idéales, praticiens experts...).[76;83;84] Ainsi, la seule option permettant d'estimer les coûts et résultats d'une décision sur une durée d'intérêt pour le destinataire de l'étude repose sur la modélisation des conséquences de cette décision à partir de données issues de la littérature et de bases de données existantes.[83]

Etant données les limites à l'utilisation des essais cliniques dans le processus de décision, ainsi que la complexité des situations à analyser, la modélisation apparaît comme une

² Traduction de l'auteur

approche simplificatrice du problème, alternative ou complémentaire à la réalisation de telles études. La modélisation permet ainsi de :

- Structurer la question économique posée par le choix d'une technologie dans un système de santé.
- Fournir des résultats préliminaires permettant de définir des hypothèses d'étude.
- Extrapolation des données d'études cliniques.
- Extrapolation des résultats secondaires en résultats finaux.
- Généralisation des résultats à d'autres contextes et groupes de patients.
- Synthétiser les données disponibles et permettre des comparaisons entre traitements pour lesquels il n'existe pas d'essais contrôlés randomisés au moyen de comparaisons indirectes, comparaisons mixtes ou méta-analyses en réseau.
- Orienter les recherches ultérieures vers la production de données non-existantes ou trop incertaines et permettre de vérifier les résultats des simulations (validation par l'expérience).[76]

Différents types de modèles de décision existent. Lorsque les interactions interindividuelles ne sont pas importantes, les méthodologies de modélisation les plus utilisés en économie de la santé sont les arbres de décision qui sont appropriés pour simuler sur des durées courtes des événements non-récurrents et les modèles de Markov qui permettent d'intégrer facilement la récurrence des événements.[76;83] Plus rarement utilisées, les simulations d'événements discrets (SED) permettent de mettre en place des simulations d'événements récurrents au long court à l'échelle des patients et de surmonter certaines limitations des modèles de Markov.[85;86]

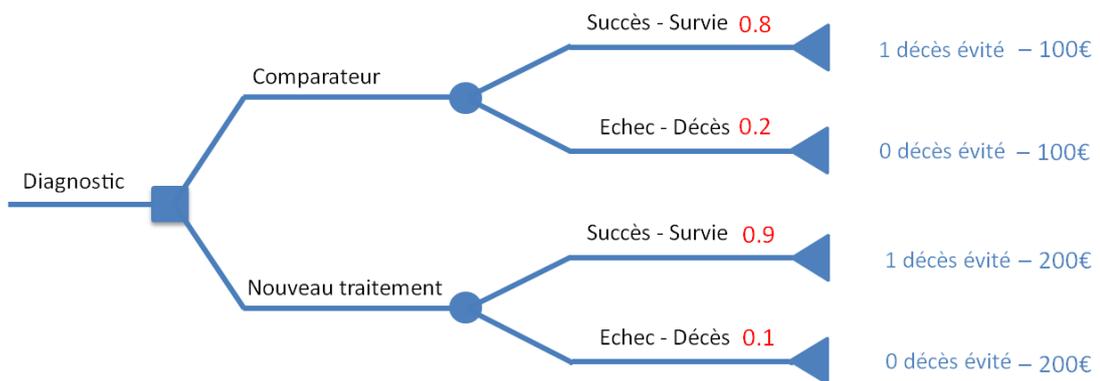
2.2.1. Les arbres de décision

L'arbre de décision est la forme la plus simple de modélisation. De tels modèles sont appropriés pour modéliser des interventions sur une courte période.[87] Ce sont des structures à branches originaires d'un nœud initial à-partir duquel les actions possibles en fonction des différentes stratégies comparées sont représentées. Pour chaque état, les événements possibles et le lien entre ceux-ci sont déterminés et constituent des nœuds de probabilité. La fin de chaque cheminement est associée à un résultat reflétant les coûts et les effets sur la santé (survie, QALYs, autres mesures d'efficacité). Les arbres de décision sont « repliés » en associant la probabilité de chaque suite d'événements aux résultats associés. Le coût et l'efficacité de chaque stratégie peut ainsi être déterminé.[76;83]

On introduit un nouveau traitement permettant la guérison d'une maladie létale pour laquelle le seul traitement existant permet de sauver 80% des patients et coûte 100€. Le nouveau traitement est plus efficace et sauve 90% des patients.

Le cours des événements avec chaque stratégie peut être simulé par un arbre de décision très simple (Figure 2) :

Figure 2 Représentation d'un arbre de décision simple



Pour obtenir le coût par décès évité du nouveau traitement et son coût différentiel par mort évitée, l'arbre est replié en appliquant les probabilités des événements aux résultats correspondants :

Comparateur	Effets sur la santé : $0,2*0 + 0,8*1 = 0,8$ mort évitée Coût : $0,8*100 + 0,2*100 = 100$ € Coût par décès évité : $100/0,8 = 125$ €
Nouveau Traitement	Effets sur la santé: $0,1*0 + 0,9*1 = 0,9$ mort évitée Coût : $0,9*200 + 0,1*200 = 200$ € Coût par décès évité: $200/0,9 = 222$ €
Résultats différentiel	Effet différentiel : $0,9 - 0,8 = 0,1$ mort évitée Coût différentiel : $200 - 100 = 100$ € Coût différentiel par décès évité = $100/0,1 = 1\ 000$ €

Les arbres de décision sont largement utilisés pour l'analyse médico-économique malgré d'importantes limitations : ils imposent une structure rigide basée sur des résultats mutuellement exclusifs et ne peuvent pas explicitement prendre le temps en considération.[85] De fait, les arbres de décision sont appropriés pour la modélisation des événements sur une courte durée et ne permettent pas de représenter fidèlement les maladies se déroulant sur le long terme ou présentant des événements récurrents (maladies chroniques ou à épisodes récurrents), ceux-ci ne permettant de représenter qu'une progression linéaire des événements sans qu'il soit possible de revenir en arrière.

Ces points faibles peuvent être surmontés par l'ajout de branches à l'arbre de décision et l'extension de l'horizon temporel du modèle au prix d'une complexité augmentant de façon exponentielle à tel point que le modèle deviendrait rapidement impossible à gérer. D'autres techniques de modélisation comme les modèles de Markov sont plus appropriés à ce type de situations.

2.2.2. Les modèles de Markov

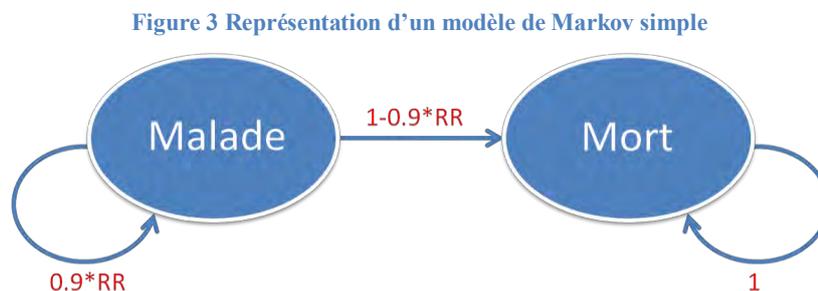
Les modèles de Markov sont des structures analytiques que leur nature cyclique rend particulièrement utiles pour modéliser les maladies dont les événements sont récurrents et/ou dont la progression est lente.

Dans les modèles de Markov, les patients alternent entre des états mutuellement exclusifs et collectivement exhaustifs. Ces modèles gèrent le temps par l'alternance de cycles d'une durée déterminée. Pour chaque cycle, les transitions de probabilités déterminent la vraisemblance de passer dans chacun des autres états possibles ou de rester dans le même état. Les probabilités de transition peuvent être constantes ou variables dans le temps (elles varient alors après le passage de chaque série d'un nombre déterminé de cycles). Cette structure permet de modéliser les éventuelles rechutes des patients et les maladies chroniques dont l'évolution se fait sur le long-terme.

Les modèles de Markov reposent sur l'hypothèse Markovienne qui veut que les probabilités de transition d'un état vers un autre ne dépendent pas des états précédents. Les modèles de Markov sont dits « sans mémoire ».[76;83]

On peut par exemple modéliser une maladie létale pour les patients. Sans le nouveau traitement, les patients ont une probabilité mensuelle de décès de 0,1. Le nouveau traitement divise ce risque par 10, le risque relatif (RR) mensuel de rester en vie est 0,1.

La maladie peut être modélisée comme suit, avec un cycle d'un mois (Figure 3) :



Les probabilités de transition peuvent être représentées dans une matrice de transitions :

		Avec nouveau traitement		Sans nouveau traitement	
		Malade	Mort	Malade	Mort
De \ Vers	Malade	0,99	0,01	0,9	0,1
	Mort	0	1	0	1

La mort correspond à un état absorbant dont les patients ne sortent pas.

Afin de réaliser une analyse coût-efficacité, on suppose que le coût du nouveau traitement est 1 000 € par patient. Le coût mensuel de traitement de chaque patient, qu'il reçoive ou non le nouveau traitement est 100 €. Le coût de chaque décès est de 500 €.

Pour réaliser une analyse coût-utilité, on suppose que les patients malades ont une qualité de vie associée à une valeur d'utilité de 0,6 tandis que l'utilité des patients morts est 0.

En appliquant le modèle avec ces paramètres à une cohorte de 1 000 patients, on obtient les résultats suivants :

Temps/Nombre de cycles	Etat	Avec nouveau traitement	Sans nouveau traitement
Début / 0	Malade	1 000	1 000
	Mort	-	-
	Coût	1 000 000€	0€
	QALY	-	-
1 mois / 1	Malade	990	900
	Mort	10	100
	Coût	1 104 000€	140 000€
	QALY	49,5	45
2 mois / 2	Malade	980	810
	Mort	20	190
	Coût	1 207 000€	266 000€
	QALY	98,5	85,5
1 an / 12	Malade	886	282
	Mort	114	718
	Coût	2 181 700€	1 004 600€
	QALY	562,35	322,8

Après un an, 886 patients ayant reçu le nouveau traitement sont toujours en vie contre 282 patients ne l'ayant pas reçu. L'effet différentiel est donc : $886 - 282 = 604$ décès évités avec le nouveau traitement.

Le coût initial du nouveau traitement est très élevé. Après un an, le coût différentiel de cette intervention est : $2\,181\,700 - 1\,004\,600 = 1\,177\,100$ €. Ramené à un coût par patient, le nouveau traitement a un coût de 1 771,1 € par an et par patient.³

³ Le coût après n mois est obtenu en appliquant la formule : coût après (n-1) mois + (nombre de patients malades après n mois)*100 + (nombre de patients morts après n mois – nombre de patients morts après (n-1) mois)*500

En termes de QALYs, après un an, la nouvelle intervention a généré 0,56235 QALY par patient, contre 0,3228 QALY par patient sans la nouvelle intervention. L'efficacité différentielle est $0,56235 - 0,3228 = 0,23955$ QALY par patient.

Le RDCR du nouveau traitement est donc :

$$1\ 177,1 / 0,23955 = 4\ 913,8 \text{ €/QALY.}$$

Ce traitement est plus coûteux mais il génère de la survie et de la survie ajustée par la qualité de vie supplémentaire. Sur le plan coût-efficacité on peut représenter le traitement dans le quadrant Nord-est.

La principale limite des modèles de Markov résulte de la propriété Markovienne qui empêche de prendre facilement en compte l'historique du patient dans la simulation. Ce problème peut être résolu en multipliant le nombre d'états et de probabilités de transition associées ce qui résulte en un accroissement de la difficulté d'implémentation, de validation et de manipulation du modèle.[86-88]

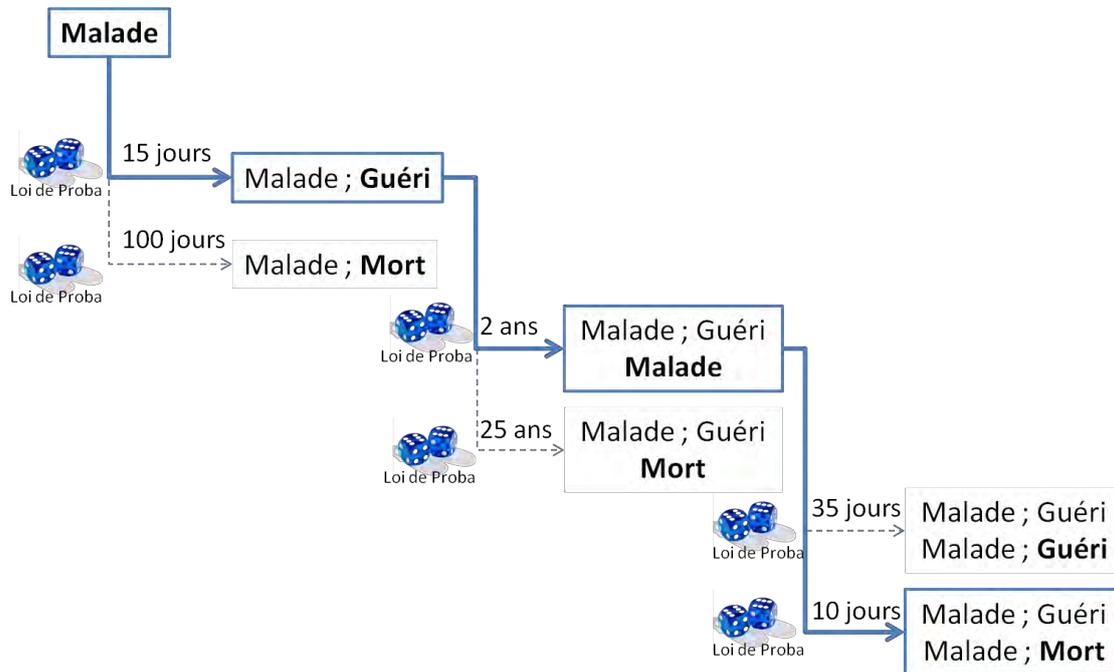
Les modèles de Markov peuvent opérer à l'échelle des cohortes, signifiant que la simulation est appliquée à la cohorte de patients entière (comme dans l'exemple précédent) ou à l'échelle individuelle. Dans ce cas, l'état dans lequel les patients vont passer à chaque cycle est déterminé par le tirage de nombres aléatoires selon une distribution uniforme. En modélisant le parcours individuel des patients, ces modèles permettent d'enregistrer l'historique des patients mais celui-ci n'impacte pas les probabilités de transition. Les micro-simulations de Markov doivent également gérer le temps de façon discrète selon une durée de cycle fixée.[87] De fait, les modèles de Markov ne peuvent simuler précisément les maladies au long cours : au lieu d'appliquer une longue durée à un évènement distant, une faible probabilité est appliquée pour refléter le fait qu'un grand nombre de cycles est nécessaire pour passer dans cet état. Un compromis doit être fait entre la description précise de la durée des états de santé et la durée de cycle utilisé.[86;88]

2.2.3. Modèles de simulation d'évènements discrets

Les Simulations d'évènements discrets (SED) sont basées sur la simulation du temps entre chaque évènement. Selon les attributs des agents simulés (les patients), les probabilités vont déterminer le temps avant la réalisation de chacun des évènements suivants envisageables selon un processus probabiliste. Il est ensuite considéré que l'évènement dont le temps de survenue est le plus court se réalise. Les attributs du patient sont alors actualisés en conséquence.

Par exemple, pour un patient malade, traité, on simule le temps avant décès (100 jours) et le temps avant guérison (15 jours). L'évènement dont la durée de survenue est la plus courte se réalise, le patient est guéri. La simulation attribue cet état au patient et génère de nouvelles durées avant les évènements suivants (rechute, décès) (Figure 4).

Figure 4 Représentation d'une simulation d'événements discrets simple



Un des avantages des SED est la possibilité d'intégrer une « mémoire » au modèle : tous les attributs des patients mis à jour au fur et à mesure de la simulation et des événements réalisés peuvent impacter la durée avant la réalisation des événements suivants. Les interactions entre les agents peuvent également être facilement intégrées à la simulation. De telles fonctions seraient difficiles à mettre en place dans des modèles de Markov ou des arbres de décision, et résulteraient en un accroissement exponentiel du nombre d'états et de transitions de probabilités associées.

Les modèles de simulation d'événements discrets sont flexibles : il est aisé d'ajouter de nouveaux événements et attributs à la simulation en définissant leurs caractéristiques (loi de probabilité et paramètres régissant la forme de leur distribution) et en les incorporant dans le calcul des durées qu'elles modifient. De même, les nouveaux événements et états peuvent être ajoutés en déterminant quels paramètres influent sur leur occurrence ainsi que leur position au sein du déroulement des événements simulés. Cela permet de tester facilement des hypothèses quant à l'influence de paramètres donnés sur les conséquences de la décision. Cependant, plus une simulation intègre d'événements, d'attributs et de chemins, plus la quantité de données requises pour l'opérer est importante.

La conception d'une SED est une tâche complexe qui requiert une excellente connaissance du domaine simulé afin de déterminer comment et dans quelle mesure le processus simulé peut être simplifié. S'il est théoriquement possible de programmer une SED très complexe sans rencontrer de problème majeur d'implémentation, un tel modèle se révélerait trop compliqué à remplir de données mises sous forme de lois de probabilités et requerrait un temps de calcul très conséquent pour s'opérer. De plus, la détermination du type et des paramètres des distributions associées à chaque paramètre est une tâche complexe qui requiert une connaissance poussée des données en question.[85-88]

L'approche par SED permet de surmonter certaines limitations des arbres de décision et des modèles de Markov. C'est une méthode plus flexible et moins consommatrice de ressources que les modèles de Markov opérant au niveau patient.[89]

2.3. Les modèles de simulation en dépression

Depuis plusieurs années, la mise sur le marché de nouveaux traitements antidépresseurs s'est accompagnée d'une augmentation du nombre d'études médico-économiques en dépression afin d'informer les décideurs de la valeur ajoutée de ces nouvelles interventions.[87]

Afin d'identifier les méthodes de modélisation mise en œuvre dans le champ de la dépression et déterminer les atouts et faiblesses des modèles publiés, une revue de la littérature a été réalisée. La recherche Pubmed (MEDLINE) a reposée sur les termes MeSH : *major depressive disorder* et *costs and cost analysis*.

La recherche était limitée aux articles en français et en anglais publiés après 1995.

Les articles inclus devaient décrire un modèle économique simulant les troubles dépressifs majeurs de l'adulte. Les résultats concernant les troubles bipolaires, les dépressions post-natales et les troubles dépressifs chez les personnes âgées, les enfants et les adolescents ont été exclus de la revue de littérature. Ces indications ayant des physiopathologies et des modalités de traitement différentes de celles des troubles dépressifs majeurs.

Les informations suivantes ont été extraites des articles retenus :

- Caractéristiques de l'article : titre, auteurs, source, année de publication, financement.
- Informations générales sur le modèle : pays, comparaisons, population, soins primaires/hôpital, type d'analyse, description du modèle, horizon temporel, durée de cycle, perspective.
- Données spécifiques sur le modèle : résultats, sources de données d'efficacité, coûts considérés, année de référence pour les coûts, sources des données de coûts, types et sources des données d'utilité, principaux facteurs agissant sur le coût et l'efficacité.

333 articles ont été retrouvés, 28 ont été sélectionnés. Les articles sélectionnés sont résumés en Annexe 1.

La plupart des modèles comparent des traitements antidépresseurs ; trois décrivent des stratégies thérapeutiques complètes et deux évaluent la stimulation magnétique transcranienne et l'électroconvulsivothérapie. Seize modèles sont des arbres de décision, onze sont des modèles de Markov dont un opérant au niveau patient. Un modèle consiste en un modèle de Markov intriqué dans un arbre de décision. Les annexes 2 et 3 résument les caractéristiques des arbres de décision et des modèles de Markov retrouvés au cours de cette recherche documentaire.

2.3.1. Evènements et états simulés

La phase aigüe d'un trouble dépressif dure généralement un mois et le traitement est souvent maintenu six mois après la rémission d'un premier épisode dépressif. Ainsi, la majorité des arbres de décision ont un horizon temporel de 6 mois. Seul le modèle d'Einarson[90] possède un horizon temporel d'un an. La durée de simulation n'est justifiée par aucun des auteurs. Les modèles de Markov opèrent sur des durées plus longues, entre 6 mois et 5 ans, à l'exception du modèle de Kulp[91] dont l'horizon temporel est de 10 semaines.

Sept modèles intègrent les rechutes et récurrences. Du fait de l'horizon temporel court de la plupart des arbres de décision, seuls ceux dérivés du modèle de Hemels[92] prennent en compte ces évènements.(Figure 5).

La plupart des modèles (Markov et arbres de décision confondus) utilisaient la rémission comme indicateur principal de réussite du traitement. Un modèle de Markov simule également le taux de réponse.

Trois arbres de décision utilisent les jours sans symptômes comme résultat d'efficacité et trois sont basés sur les QALYs. Ces trois études coût-utilité sont conduites selon la perspective payeur/assureur. Contrairement aux arbres de décision, la plupart des modèles de Markov (7/10) reposent sur l'utilisation des QALYs comme résultat d'efficacité. Les autres simulent la durée sans symptômes dépressifs.

Tous les modèles incluent le changement de traitement en cas d'échec ou d'intolérance. Le choix du traitement suivant ne dépend pas de la raison du changement (manque d'efficacité ou effet indésirable). Des consultations de médecin généraliste supplémentaires ou des coûts additionnels sont généralement ajoutés aux coûts directs en cas de changement de traitement. L'efficacité du traitement est souvent réduite après modification de la posologie ou changement de traitement.

La plupart des arbres de décision prennent en compte les effets indésirables. Seuls six modèles de Markov les intègrent (un modèle supplémentaire les intègre dans ses analyses de sensibilité). Les effets indésirables ne sont généralement pas différenciés. Dans les modèles qui en font la distinction, huit types d'effets secondaires sont retrouvés : sécheresse buccale, trouble de l'éjaculation, nausée, transpiration excessive, somnolence, céphalées, diarrhée et insomnie.

L'impact des effets indésirables sur la qualité de vie peut être pris en compte de deux façons différentes :

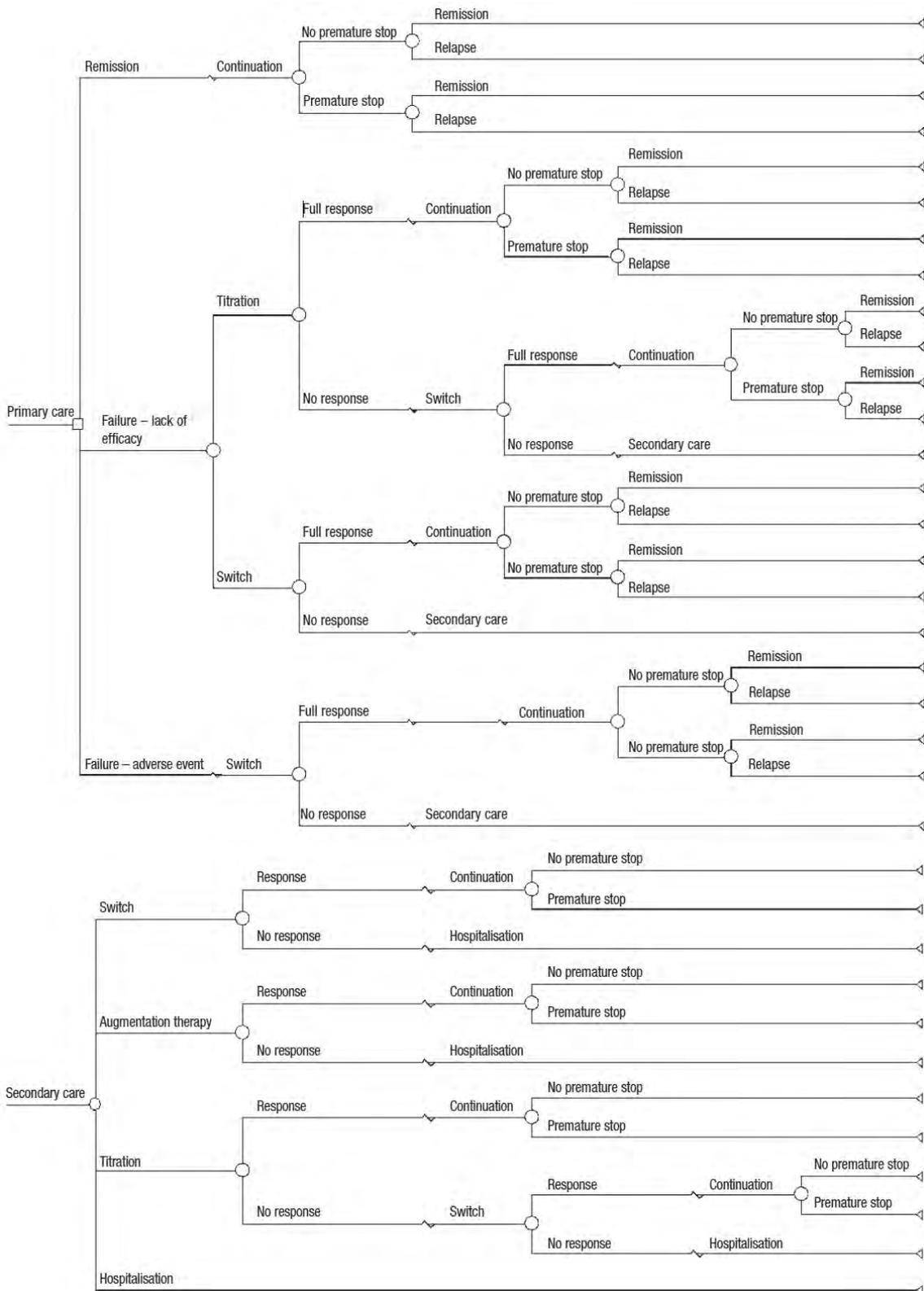
- Une désutilité moyenne correspondant aux effets indésirables du traitement est appliquée.
- Les effets indésirables sont simulés et une désutilité est appliquée aux patients ayant connu un effet indésirable.

Le taux d'effets indésirables pour chaque traitement est estimé à partir de données de la littérature (méta-analyses, essais cliniques, sondages).

2.3.2. Structure des modèles

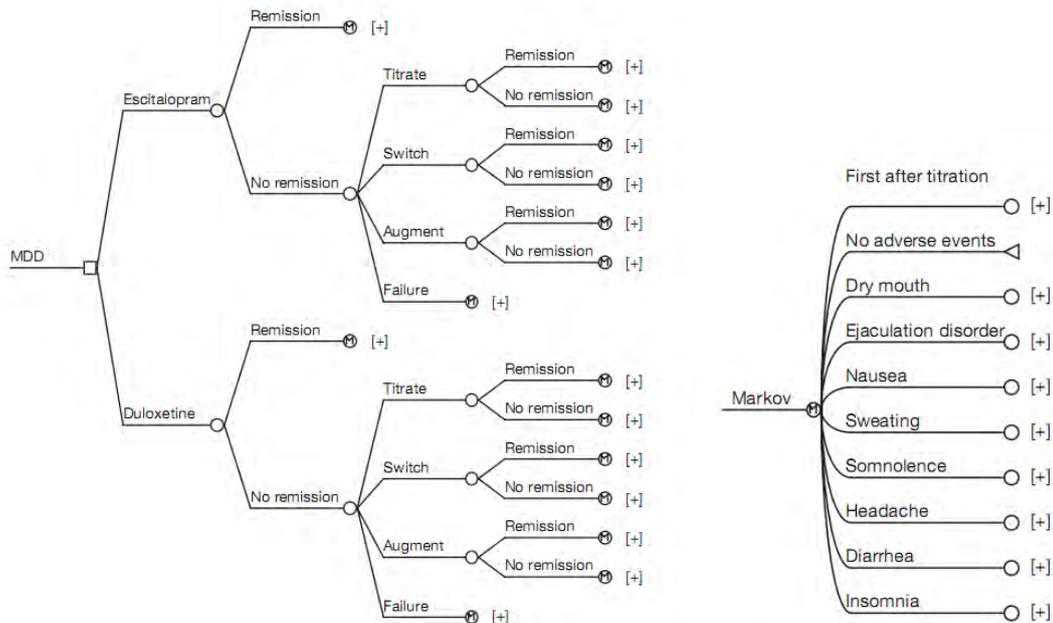
L'arbre de décision le plus complet est celui conçu par Hemels pour l'escitalopram. Ce modèle consiste en deux sections et possède un horizon temporel de six mois. La première section simule la prise en charge du début de l'épisode dépressif en soins primaires. La seconde section concerne les soins spécialisés dispensés aux patients ne répondant pas suffisamment au traitement ou ayant été dirigés vers un spécialiste après le premier changement de traitement. Dans cette partie du modèle, les patients peuvent connaître des adaptations de posologie, un changement de traitement, l'addition d'un traitement antipsychotique au traitement antidépresseur ou une hospitalisation en environnement psychiatrique (Figure 5). Les principaux résultats du modèle sont la réussite du traitement et les coûts des soins. L'analyse est réalisée selon la perspective sociétale et assureur en Autriche.[92] Le modèle a ensuite été adapté pour la Belgique[93], le Danemark[94] et le Royaume-Uni.[95]

Figure 5 Arbre de décision d'après Hemels et al. (2004)[92]



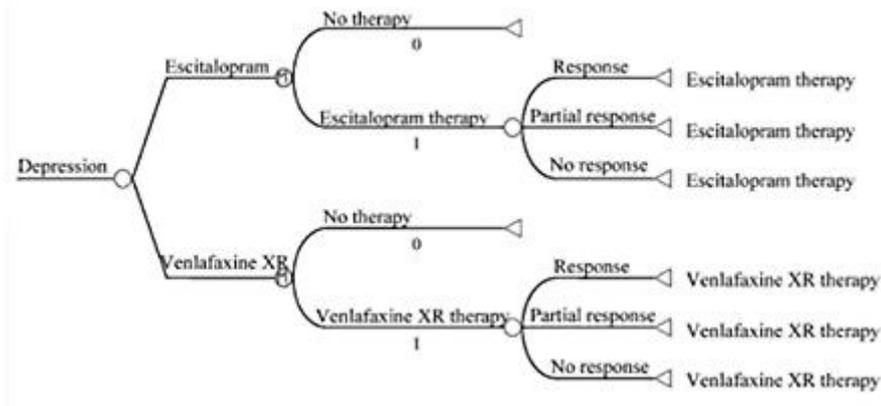
Le modèle publié par Armstrong en 2008 compare l'escitalopram et la duloxetine aux Etats-Unis selon la perspective d'un organisme de gestion des soins (assureur).[96] En l'absence de rémission après la phase aigüe, le patient peut bénéficier d'une adaptation de posologie, d'un changement de traitement ou de l'addition d'un traitement antipsychotique. En l'absence de données indiquant que le taux de ces évènements différent chez les patients sous escitalopram et duloxetine, les taux rencontrés chez les premiers ont été appliqués aux seconds. Le modèle de Markov incorpore des taux d'effets secondaires de chaque traitement issus d'études observationnelles et de la littérature (Figure 6).

Figure 6 Modèle de Markov d'après Armstrong et al. (2008)[96]



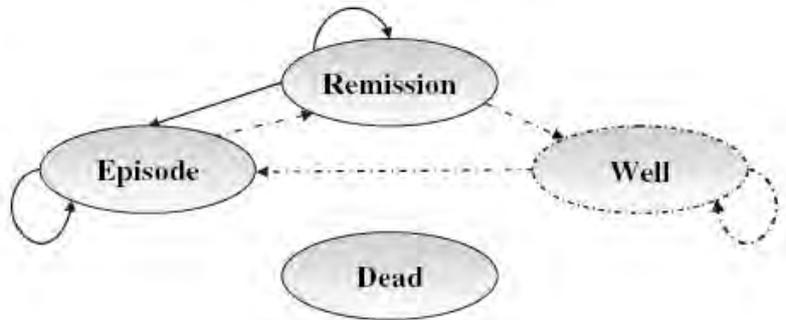
Deux modèles de Markov –ceux de Kulp (2005)[91] et de Sobocki (2008)[97]– n'intègrent pas le changement de traitement et ont des structures très simples (Figure 7 et Figure 8 respectivement). Un modèle de Markov opérant à l'échelle individuelle, a été trouvé.[98] Ce modèle possède une structure très simple, similaire à celle de l'étude de 2008 de Sobocki[97] (Figure 8) mais simule chaque patients individuellement. Contrairement à un modèle à l'échelle cohorte, dans lequel des probabilités de transition fixes sont appliquées à une cohorte de patients, dans une micro-simulation de Markov, l'état vers lequel le patient transite est déterminé par le tirage de nombres aléatoires selon une distribution uniforme. Les paramètres utilisés dans le modèle étaient similaires à ceux de l'étude cohorte, à la différence des probabilités de rémissions qui étaient dérivées d'une fonction de survie de Weibull ajustée selon les résultats d'une étude observationnelle dans laquelle 447 patients ont été suivis pendant 6 mois.[99]

Figure 7 Modèle de Markov d'après Kulp et al. (2005)[91]



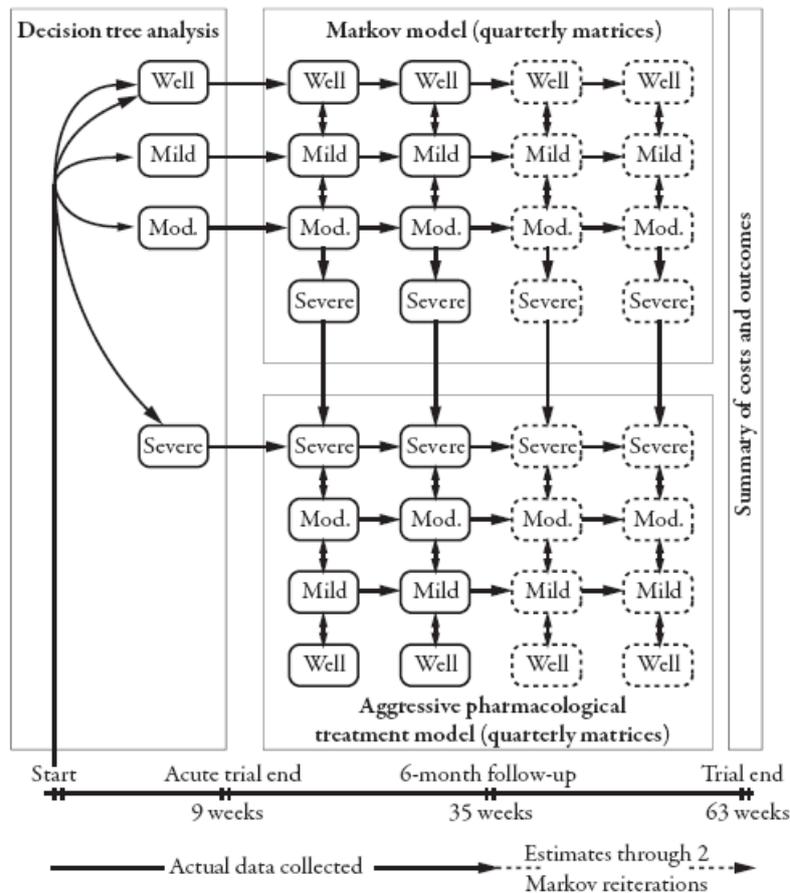
Un modèle de Markov opérant à l'échelle individuelle, a été trouvé.[98] Ce modèle possède une structure très simple, similaire à celle de l'étude de 2008 de Sobocki[97] (Figure 8) mais simule chaque patients individuellement. Contrairement à un modèle à l'échelle cohorte, dans lequel des probabilités de transition fixes sont appliquées à une cohorte de patients, dans une micro-simulation de Markov, l'état vers lequel le patient transite est déterminé par le tirage de nombres aléatoires selon une distribution uniforme. Les paramètres utilisés dans le modèle étaient similaires à ceux de l'étude cohorte, à la différence des probabilités de rémissions qui étaient dérivées d'une fonction de survie de Weibull ajustée selon les résultats d'une étude observationnelle dans laquelle 447 patients ont été suivis pendant 6 mois.[99]

Figure 8 Modèle de Markov d'après Sobocki et al. (2008)[97]



Le modèle de Simpson de 2009, évalue la stimulation magnétique transcranienne aux Etats-Unis sur une période d'un an.[100] Le modèle consiste en un arbre de décision suivi d'un modèle de Markov. (Figure 9) L'arbre sépare les patients en quatre groupes selon leur score MADRS à la fin d'un traitement de neuf semaines selon qu'ils n'ont plus de symptômes dépressifs (*Well*), qu'ils ont des symptômes dépressifs légers (*Mild*), modérés (*Mod*) ou sévères (*Severe*).

Figure 9 Structure du modèle de Simpson et al. (2009)[100]



2.3.3. Limites des modèles

Une limitation récurrente est l'absence d'études comparatives rapportant les taux de rémission et de rechute spécifiques aux différentes interventions pour les traitements comparés. Une solution était le recours aux méta-analyses. Sullivan et collègues, en 2004, ont considéré que l'efficacité de tous les inhibiteurs de recapture de la sérotonine (ISRS et IRSN) était similaire. Les traitements n'étaient différenciés qu'en termes de taux d'effets indésirables et des interruptions de traitement qu'ils peuvent provoquer.[101]

La plupart des arbres de décision ont un horizon-temporel de six mois. Bien que cette durée soit communément considérée comme celle des épisodes dépressifs majeurs aigus, le traitement de cette pathologie peut être plus long.

Une autre limite de ces modèles réside dans la non-considération de l'observance et de l'adhérence au traitement. Les données d'efficacité proviennent souvent d'études cliniques internationales, reflétant d'avantage des résultats d'efficacité plutôt que d'« efficacité » (efficacité en « vie-réelle »). Cela résulte en la surestimation de l'observance au traitement et de leur efficacité. Dans certains modèles, les interruptions de traitement causées par les effets indésirables ou le manque d'efficacité ont été simulées afin de limiter ce type de biais.

2.3.4. Les principaux facteurs agissant sur le coût et l'efficacité

Dans les modèles retenus, le principal facteur orientant le coût et l'efficacité des stratégies était l'efficacité des traitements : les taux de rémission et de rechute ont une grande influence sur les résultats dans la majorité de modèles. Ces paramètres affectent à la fois les QALY et les coûts générés.

Dans la perspective sociétale, le coût des jours de travail perdus du fait des arrêts maladie et la baisse de productivité due au « présentisme » (productivité non-optimale des patients présents au travail) pesaient un poids important sur les résultats principaux. Armstrong *et al.* (2007) ont montré que les résultats de coûts et d'efficacité étaient également sensibles aux désutilités associées aux événements indésirables.[102]

Sobocki *et al.* (2008) ont fait varier la durée de traitement et l'horizon temporel du modèle. Ces deux paramètres ont une forte influence sur les résultats.[97] Nuijten *et al.* (2001) ont montré que la simulation de l'observance et de l'adhérence au traitement peut modifier les résultats.[103]

2.3.5. Données utilisées

Données d'efficacité

Lorsqu'elles sont précisées, les sources des données d'efficacité sont des essais cliniques de médicaments et autres traitements antidépresseurs. Si aucun essai clinique n'était disponible, les auteurs ont basé leurs données d'efficacité sur des méta-analyses. Certains, comme Einarson *et al.* (1995) ont réalisé leur propre méta-analyse.[90] La plupart des auteurs ont extrait leurs données d'efficacité de méta-analyses publiées. Deux études utilisaient les résultats de l'étude STAR*D (traitements séquentiels alternatifs pour traiter la dépression, *Sequenced treatment alternatives to relieve depression*) menée en 2006 sur une période de 37 mois chez 4 041 patients dans 41 sites cliniques aux Etats-Unis (cette étude est plus détaillée en section 1.5.2). Quand des taux de rémission spécifiques sont appliqués après une rechute ou une récurrence, les données proviennent des mêmes sources que les taux de récurrence et de rechute.

Coûts

Les structures des coûts étaient très similaires dans les différents modèles. Les coûts directs incluent les hospitalisations, les traitements, les consultations et visites aux spécialistes et médecins généralistes ainsi que les tests diagnostiques. Les coûts indirects incluent les arrêts maladie et/ou les baisses de productivité. Les données de coûts sont généralement issues de bases de données nationales. Seuls quelques auteurs ont basé le calcul des coûts sur d'autres sources tels que des études observationnelles, d'anciens modèles ou des études rétrospectives.[95;97;98;104] Einarson *et al.* ont agrégé les données de coût issues du sondage de trois organismes de santé du Missouri, du Massachussetts et de Californie.[90]

Valeurs d'utilité

Deux principales sources d'utilité associée aux états de santé ont été employées : Sobocki a utilisé les valeurs d'utilité moyennes issues d'une étude suédoise sur population générale (Tableau 3).[97;98]

Tableau 3 Valeurs d'utilité utilisées dans les études de Sobocki *et al.* [97;98]

Etat de santé	Valeur d'utilité
Bonne santé	0,86
Episode dépressif	0,57
Rémission	0,81
Mort	0

La plupart des études intégraient les valeurs dérivées de l'étude de Revicki et Wood de 1998 réalisée à Toronto et San Francisco chez 70 patients souffrant de troubles dépressifs majeurs et ayant suivi un traitement antidépresseur d'au moins huit semaines en contexte ambulatoire. L'évaluation des patients comprenait l'évaluation de la maladie selon l'échelle d'Hamilton (HRSD), la réalisation de l'auto-questionnaire de qualité de vie *Short-Form 36* (SF-36) et d'entrevues de type pari ordinaire (*standard gamble*) afin d'obtenir les utilités associées à onze états associés à la dépression, de sévérité variable, traités ou non traités (Tableau 4).[105]

Tableau 4 Valeurs d'utilité d'après Revicki and Wood (1998)[105]

Etat de santé	Valeur d'utilité
Dépression légère	0,59
Dépression modérée	0,32
Dépression sévère	0,09
Dépression modérée traitée (moyenne)	0,67
Dépression sévère traitée (moyenne)	0,54
Traitement de maintenance (moyenne)	0,83

Seule une source de désutilités liées aux effets indésirables des antidépresseurs a été identifiée : il s'agit d'un sondage réalisé aux Etats-Unis sur population générale (2000 *Medical Expenditure Panel Survey*, MEPS). L'étude, publiée par Sullivan en 2004, rapporte les QALY perdus par les malades lors de l'occurrence d'effets secondaires (Tableau 5).[101]

Tableau 5 Désutilités associées aux effets indésirables des traitements antidépresseurs d'après Sullivan *et al.* (2004)[101]

Effet indésirable	Désutilité
Troubles gastro-intestinaux (moyenne)	-0,065
Diarrhée	-0,044
Dyspepsie	-0,086
Nausée	-0,065
Constipation	-0,065
Troubles sexuels	-0,049
Excitabilité	-0,129
Insomnie	-0,129
Anxiété	-0,129
Somnolence	-0,085
Céphalées	-0,115
Autres effets indésirables (moyenne)	-0,085

2.3.6. Discussion

Etant donné le caractère chronique et récurrent des troubles dépressifs majeurs, leur modélisation au moyen d'arbres de décision est inadaptée. Pour certaines études, on peut justifier un horizon temporel court par les périodes de suivis limitées des études cliniques disponibles. Bien qu'il soit théoriquement possible de modéliser des événements récurrents sur une période plus longue en divisant le modèle en séquences successives, cela résulterait en une augmentation de la taille du modèle et des difficultés d'implémentation et d'obtention des données nécessaires telles que le choix d'autres techniques de modélisation apparaît nécessaire.[87]

Les modèles de Markov permettent de modéliser des épisodes dépressifs récurrents sur un horizon temporel plus long. Cependant, l'absence de « mémoire » dans les modèles de

Markov constitue une limite à la modélisation de la dépression. En effet, le risque de récurrence augmente en fonction du nombre, de la sévérité et de la durée des épisodes dépressifs précédents.[106] Ne pas tenir compte de ce paramètre et appliquer la même probabilité de récurrence à tous les patients tend à biaiser les résultats en faveur des traitements les moins efficaces. Une division des états permettant de tenir compte du nombre et des caractéristiques des épisodes précédents peut être intégrée à la simulation au prix d'une augmentation exponentielle de la complexité du modèle, rendant son implémentation difficile.[87]

Le but du traitement antidépresseur est la rémission[54]. La majorité des études sélectionnées incluent la rémission et le taux de rechute comme marqueur de succès ou d'échec du traitement. La plupart basent leurs définitions de ces événements sur l'échelle de dépression d'Hamilton (HRSD) ou de Montgomery-Asberg (MADRS). Certaines études utilisent la réponse au traitement, définie comme une réduction de 50% de ces mêmes scores, comme objectif du traitement.[101;102] Cela n'est pas approprié : des symptômes dépressifs peuvent persister chez les patients répondeurs, plus à même de rechuter et de ne pas atteindre la rémission.[54] De tels modèles sont à même de favoriser des traitements aux taux de réponse élevés, sans que cela ne se traduise en efficacité clinique concrète. La distinction des deux niveaux de succès du traitement a été faite [107;108] et semble être la solution la plus appropriée.

Dans leur étude de 2008, Armstrong et ses collègues n'ont pas intégré de rechute, favorisant les traitements aux taux de rechutes importants.[96] Benedict *et al.* n'ont pas utilisé de taux de suicides augmentés chez les patients dépressifs, biaisant les résultats en faveur des traitements moins efficaces.[109]

La prise en charge des patients en soins secondaires et les hospitalisations en l'absence d'amélioration étaient rarement implémentées dans la structure des modèles autrement qu'à travers la consommation de ressources qui leur est associée.[102] L'hospitalisation des patients est pourtant une pratique commune dans ces situations.[54]

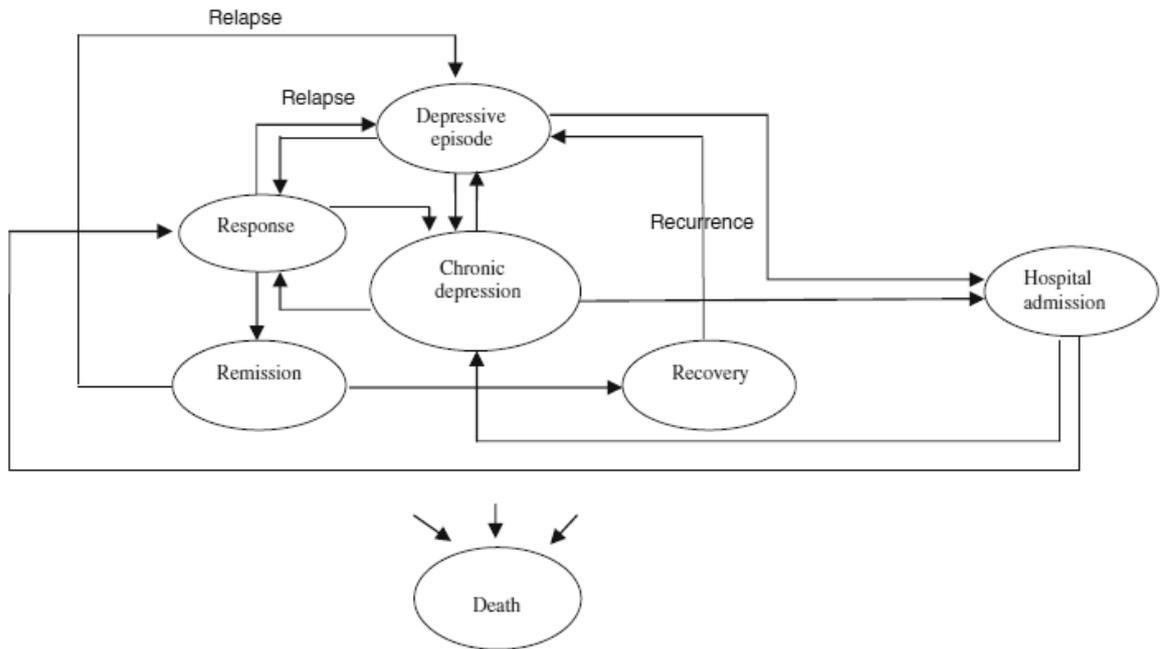
L'observance et l'adhérence au traitement constituent des paramètres négligés dans les modèles bien qu'elles constituent un paramètre primordial dans la prise en charge de la dépression.[37]

Sur la base de ces biais et des problèmes identifiés dans les modèles de décision en dépression, Afzali, Karnon et Gray ont proposé un modèle d'évaluation économique de la dépression basé sur l'histoire naturelle de la maladie et intégrant les états de santé et événements cliniquement et économiquement importants (Figure 10Figure 9).[110]

Le déroulement de la maladie est modélisé à-travers les états suivant :

- Réponse : définie par une réduction de 50% des symptômes dépressifs par rapport aux scores de départ.
- Rémission : patient sans symptômes ou dont les symptômes résiduels sont minimes.
- Guérison : phase de rémission prolongée sur plus de six mois.
- Rechute : aggravation des symptômes menant à un nouvel épisode dépressif.
- Récurrence : distinguée de la rechute par sa réalisation chez des patients en guérison.
- Hospitalisation des patients à haut risque et/ou non-répondeurs.
- Dépression chronique chez 20% des patients en phase aiguë. La dépression chronique correspond à une plus grande résistance au traitement, une consommation de soins plus grande, un poids sociétal plus intense et un taux de passage à l'acte plus élevé.

Figure 10 Structure conceptuelle du modèle proposé par Afzali *et al.* (2012)[110]



3. Comparaison de deux modèles de simulation des troubles dépressifs majeurs récents

3.1. Présentation des modèles

Deux modèles de simulation ont été développés pour simuler les coûts et résultats thérapeutiques de traitement antidépresseurs. Ces modèles diffèrent grandement dans leur conception et leur mise en œuvre :

- Le premier est un modèle de Markov opérant à l'échelle cohorte et implémenté dans Microsoft Excel, avec certaines fonctions gérées au moyen de *Visual Basic for Applications* (VBA).
- Le second est une simulation d'évènements discrets au niveau patient programmé dans Scilab.

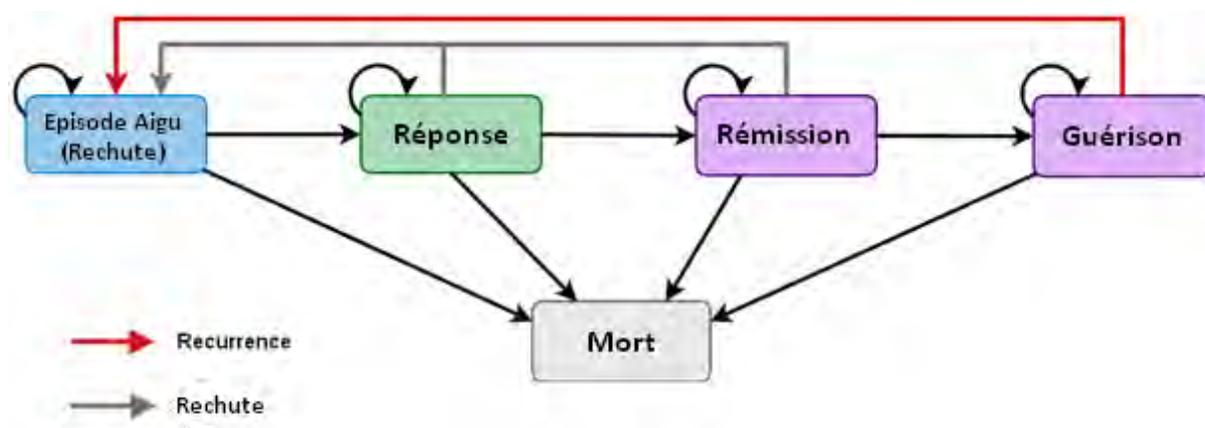
3.1.1. Modèle de Markov

Ce modèle de Markov en dépression a été conçu afin d'évaluer les coûts et effets d'un nouveau traitement antidépresseur aux Etats-Unis selon les perspectives sociétale et payeur (Assureurs privés : *Health Plans* et publics *Medicare, Medicaid*). Il opère au niveau cohorte. Le modèle a été conçu pour être très flexible et permettre la comparaison du traitement utilisé dans différentes lignes de traitements, par rapport à différents comparateurs. Il permet une modification facile des données d'entrée autorisant une grande réactivité par rapport à la mise-à-jour des données existantes et la production de nouvelles données, ainsi qu'une adaptation aisée aux différents assureurs et interlocuteurs présents aux Etats-Unis.

Conformément aux recommandations de l'académie américaine de gestion des soins pharmaceutiques (*Academy of Managed Care Pharmacy, AMCP*) relatives à l'utilisation de différents horizons temporels, la durée de cycle du modèle est d'un mois et son horizon temporel peut être défini à 1, 3 ou 5 ans afin de capturer tous les bénéfices et coûts liés au traitement et à la maladie.[111]

Le modèle simule le traitement d'une cohorte de patients en phase aiguë de dépression. Il intègre la réponse des patients à chaque traitement, leur rémission et leur guérison (rémission sur une durée supérieur à six mois). Les patients en réponse et rémission peuvent rechuter, les patients guéris peuvent connaître une récurrence (Figure 11).

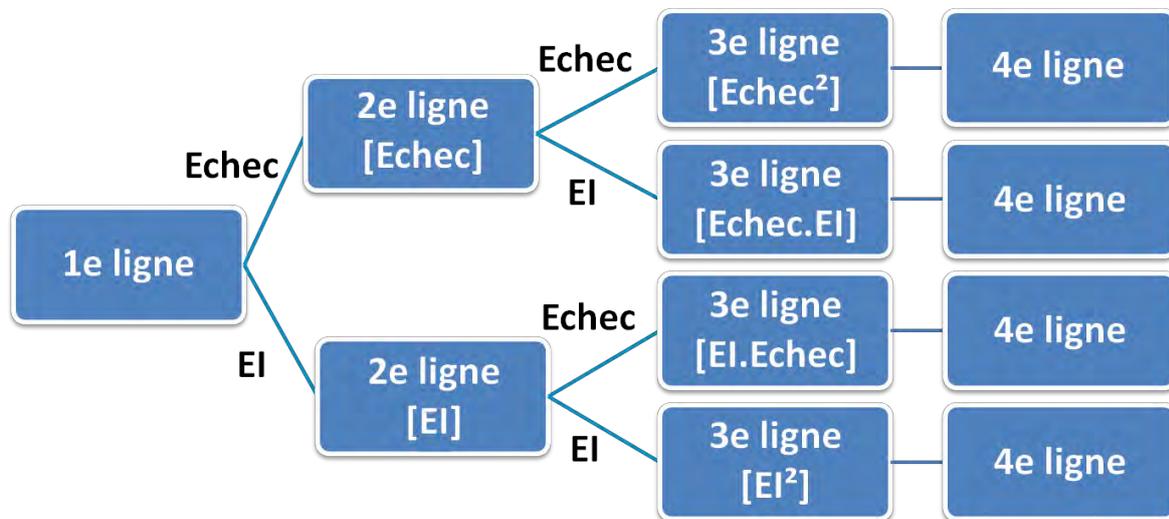
Figure 11 Etats de santé dans le modèle de Markov en dépression



Le modèle gère quatre lignes de traitement. En première ligne, tous les patients reçoivent le même traitement. La deuxième ligne diffère selon la raison de changement de traitement (échec du traitement ou effet indésirable (EI)), il en va de même en troisième ligne. La

quatrième ligne est commune à tous les patients quels qu'aient été leurs précédents traitements (Figure 12).

Figure 12 Lignes de traitement dans le modèle de Markov en dépression.



Dans un modèle de Markov, une telle « mémoire » du modèle implique de multiplier le nombre d'états modélisés et les probabilités de transition correspondantes (Figure 13). De plus, l'inflation du nombre d'états dans le modèle est encore accentuée par la considération que les évènements indésirables « de court terme » se déclarent majoritairement durant les premières semaines de traitement. Dans le modèle, du fait de la durée de cycle d'un mois, il a fallu ajouter des états « premier mois de traitement » à la simulation afin de tenir compte de ce paramètre. Durant ce premier mois de traitement, la probabilité de souffrir d'un effet indésirable de court terme est plus élevée tandis que la probabilité de changer de traitement pour manque d'efficacité est réduite.

Afin d'évaluer le nouveau traitement antidépresseur, le modèle intègre une modélisation détaillée des effets secondaires et de leur prise en charge. Deux types d'effets secondaires sont à distinguer :

- Les effets secondaires de court terme (nausée, vomissement, diarrhée, fatigue, somnolence, céphalées, sécheresse buccale, vertiges, constipation) apparaissent à 95% durant le premier mois de traitement (proportion modifiable).
- Les effets secondaires de long terme (troubles sexuels, prise de poids, insomnies) peuvent être présents durant la totalité du traitement mais ne sont perçus par le patient et n'impactent sa qualité de vie qu'en rémission.

Une proportion définie d'effets secondaires mènent à un changement de traitement vers la ligne suivante.

Les patients guéris arrêtent le traitement (s'ils ne l'ont pas interrompu avant par non-observance). Ils peuvent ensuite connaître une récurrence et reprennent alors le dernier traitement qu'ils ont reçu.

Le décès des patients peut survenir par mortalité générale et par suicide.

Tableau 6 Définitions des états et évènements dans le modèle de Markov en dépression

Etat/Evènement	Définition
Réponse	Définie comme une amélioration de 25 à 50% des symptômes selon l'échelle de dépression de Montgomery-Hasberg (MADRS) ou d'Hamilton (HRSD).
Rémission	Retour complet au niveau de fonctionnement normal du patient. Définie comme un score MADRS inférieur ou égal à 12 et/ou un score HRSD inférieur ou égal à 7.
Guérison	Rémission supérieure à six mois
Rechute	Augmentation des symptômes dépressifs en réponse ou rémission menant à un nouvel épisode dépressif
Récurrence	Nouvel épisode dépressif chez un patient guéri
Phase aiguë	Phase comprise entre le début de l'épisode et la rémission
Continuation	Poursuite du traitement ayant permis la rémission afin de réduire le risque de rechute. Cette phase couvre la période entre la rémission et la guérison et dure six mois.
Echec du traitement	Absence de réponse ou de rémission. Mène au changement de traitement vers la ligne suivante.
Traitement interrompu	Interruption du traitement par le patient sans qu'il y ait changement de celui-ci. Le patient reste dans le modèle et pourra être de nouveau traité en cas de rechute.

Les probabilités de transition sont appliquées jusqu'à ce que l'horizon temporel soit atteint. Chaque état est associé à une valeur d'utilité, des ressources consommées et les coûts qui y sont associés ainsi qu'aux états vers lesquels le patient peut transiter afin d'obtenir une estimation des coûts et QALYs générés par chaque stratégie et de permettre à la simulation de se poursuivre.

Les coûts inclus dans le modèle sont les suivants :

- Traitements antidépresseurs,
- Consultations et visites auprès de généralistes et de spécialistes,
- Prise en charge des effets indésirables,
- Hospitalisations,
- Electroconvulsivothérapie,
- Traitement antipsychotique.

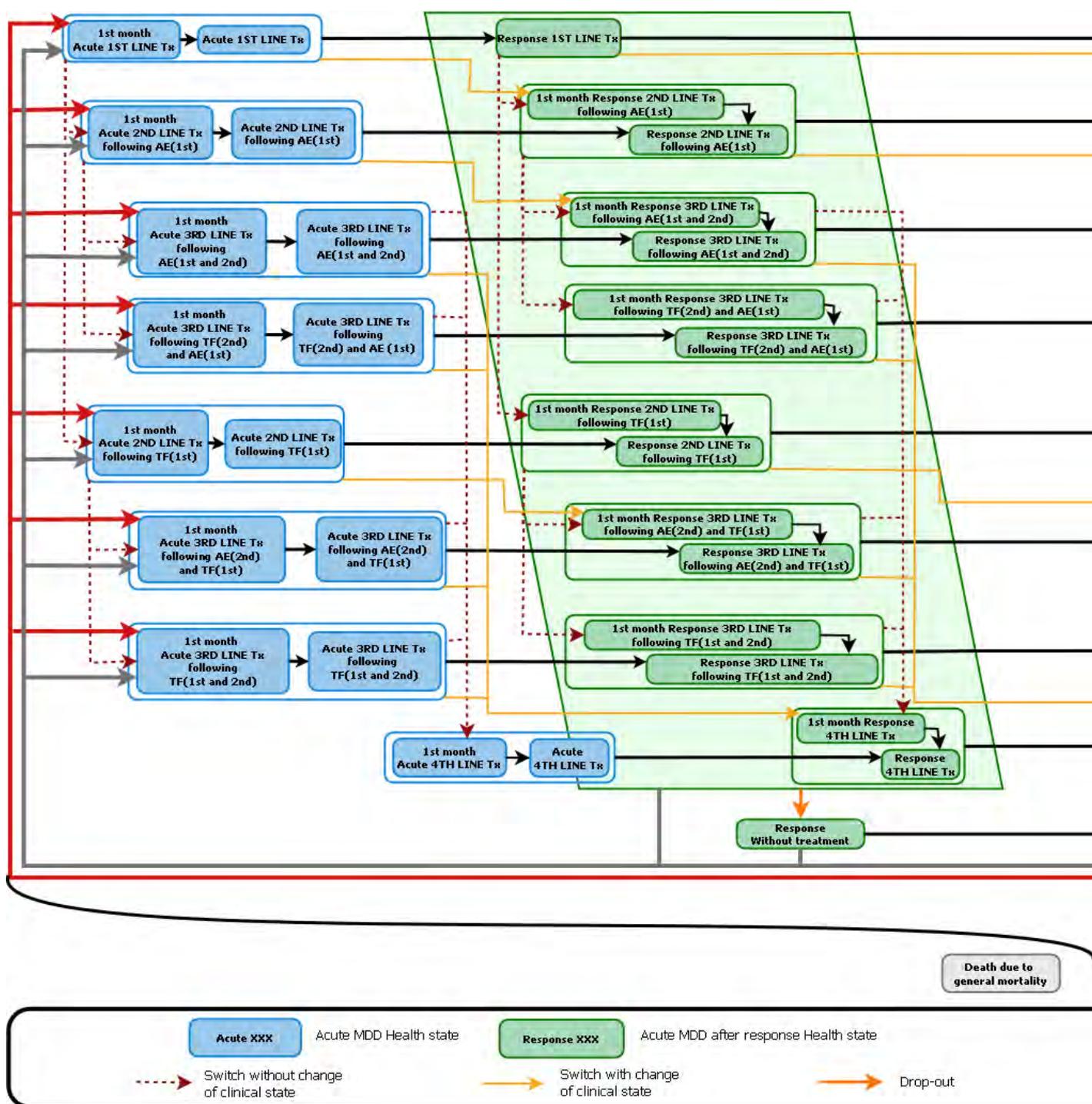
Les coûts associés aux tentatives de suicide ne sont pas considérés : ils sont pris en compte dans les coûts d'hospitalisation. Ils peuvent cependant être intégrés séparément si les données le permettent. La prise en charge des effets secondaires peut induire des consultations médicales supplémentaires ainsi que des jours d'arrêt de travail valorisés monétairement dans la perspective sociétale. Les traitements prescrits pour soulager les effets indésirables ne sont pas inclus dans le modèle : il a été considéré que les patients préfèrent changer de traitement que recevoir une médication supplémentaire.

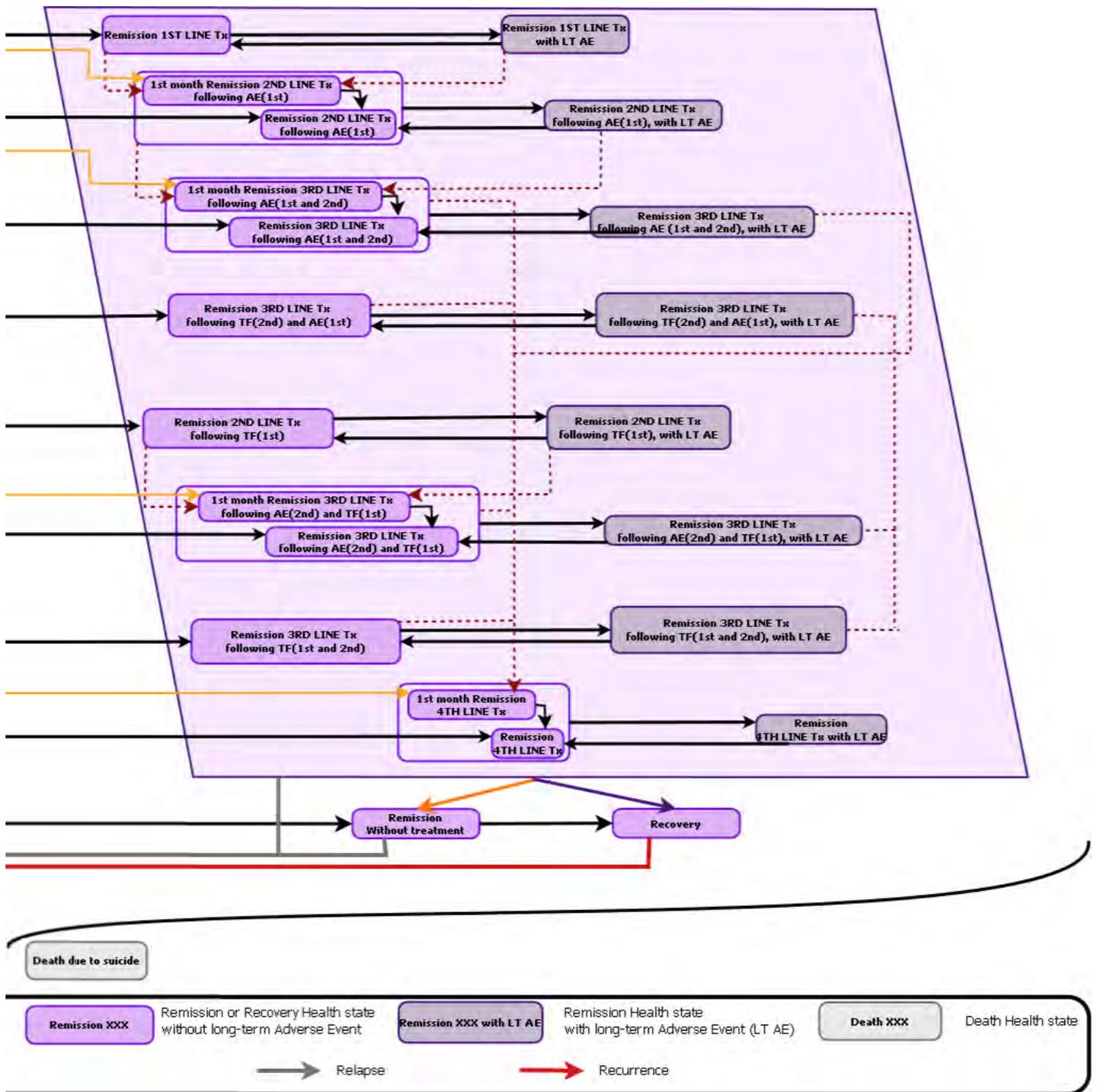
Dans la perspective sociétale, les pertes de productivité sont simulées et calculés selon l'approche du capital humain en tenant compte des arrêts maladie (absentéisme) et de la baisse de productivité au travail (« présentisme »).

L'efficacité des traitements antidépresseurs est évaluée à-travers les résultats suivants :

- Nombre de rechutes,
- Nombres de jours en dépression,
- Nombre de jours en rémission,
- Jours sans symptômes,
- QALYs,
- Espérance de vie à 5 ans.

Figure 13 Structure du modèle de Markov





Des valeurs d'utilité sont associées à chaque état du modèle reflétant différents niveaux de sévérité des symptômes et permettant le calcul des QALYs. Des QALYs sont soustraits au total en fonction des effets indésirables déclarés.

Conformément aux recommandations de l'AMCP, les coûts futurs et les effets sur la santé sont actualisés à un taux annuel de 3.5%. [111]

Le modèle est implémenté dans Microsoft Excel®.

Plusieurs hypothèses structurelles permettent de limiter la complexité du modèle (Tableau 7).

Tableau 7 Hypothèses structurelles du modèle de Markov

Hypothèse	Justification/Commentaire
Les patients n'interrompent pas le traitement avant d'être en réponse	Il est considéré que les patients en phase aiguë de dépression observent leur traitement.
Après l'interruption du traitement, les taux de rechute sont similaires avant et après la rémission.	Aucune donnée pertinente reflétant la différence entre les taux de rechute avant et après la rémission en cas de non-observance n'a été identifiée.
Le nombre d'épisodes précédents n'impacte pas le risque de récurrence.	Un risque de récurrence moyen a été appliqué. Prendre en considération ce paramètre aurait résulté un nombre d'états de santé encore plus grand, rendant le modèle ingérable.
Les traitements non-pharmacologiques ne sont envisagés qu'à partir de la quatrième ligne de traitement.	Cette hypothèse est conforme aux pratiques et aux recommandations aux Etats-Unis. L'hospitalisation et l'électroconvulsivothérapie ne sont recommandées qu'en cas de dépression sévère chronique. [52]
Les effets indésirables de court terme peuvent apparaître après le premier mois de traitement mais ne mènent plus à un arrêt du traitement par le patient.	Il est considéré que les effets secondaires les plus sévères se déclarent durant le premier mois de traitement.
Les patients ne tiennent pas compte des effets indésirables de long terme avant d'être en rémission.	Il est considéré que ces effets indésirables n'affectent pas les patients tant qu'ils sont en phase aiguë.
L'observance des patients à leur traitement est supposée totale tant qu'ils n'interrompent pas leur traitement.	Il n'a pas été trouvé de données permettant d'implémenter l'observance dans le modèle. Des données d'efficacité et de tolérance obtenues « en vie réelle » permettraient cependant de tenir compte de l'observance variable des patients.

La structure et les hypothèses du modèle impliquent certaines limitations :

- Le modèle tend à surestimer le temps passé en rémission : les patients peuvent répondre au traitement dès le premier mois et atteindre la rémission le deuxième mois. Dans la pratique un patient pourrait être remis plus tôt que cela. Cette limitation est une conséquence du choix d'un mois comme durée de cycle et de l'obligation pour les patients de passer par l'état réponse avant rémission.
- Le modèle distingue l'état réponse et rémission. Cependant, la plupart des essais rapportent des taux de réponse seuls. Des méta-analyses des seuls taux de réponse des traitements antidépresseurs ont été réalisées. Il en découle que l'efficacité relative des traitements est déterminée par les seuls taux de réponse. Les probabilités mensuelles de rémission des répondeurs sont considérées identiques pour tous les traitements.
- Enfin, il existe un manque de données informant des taux de réponse, de rémission, de rechute et d'effets indésirables par ligne de traitement et fonction de la raison de changement de traitement. Des données concernant la raison de changement de traitement (effets indésirables, échec du traitement, autres) permettraient également d'affiner les résultats du modèle.

3.1.2. Simulation d'évènements discrets

Le modèle de simulation d'évènements discrets en dépression commence par générer individuellement chaque patient de la cohorte -dont la taille est définie par l'utilisateur- avec ses attributs de départ: âge, sexe, statut d'occupation, nombre d'épisodes dépressifs précédents. L'attribution de ces paramètres se fait selon des distributions reflétant leur variabilité dans une population de patients souffrant de syndromes dépressifs majeurs. Un temps avant décès est déterminé selon l'âge et le sexe de chaque patient et le processus de simulation commence en plaçant un patient dans l'état dépression, en première ligne de traitement antidépresseur.

Au cours de la simulation, le patient peut connaître une variété d'évènements et d'états de santé. Le temps avant chaque évènement est simulé en fonction des attributs du patient, de la probabilité de l'évènement de se réaliser et d'un générateur de nombres aléatoires. L'évènement le plus proche se réalise et les temps jusqu'aux évènements suivants sont mis à jour ou sont de nouveaux générés si nécessaire. Le modèle a été conçu en coopération avec des experts en économie de la santé et en dépression originaires de six pays différents (Canada, France, Pays-Bas, Espagne, Suède et Royaume-Uni).

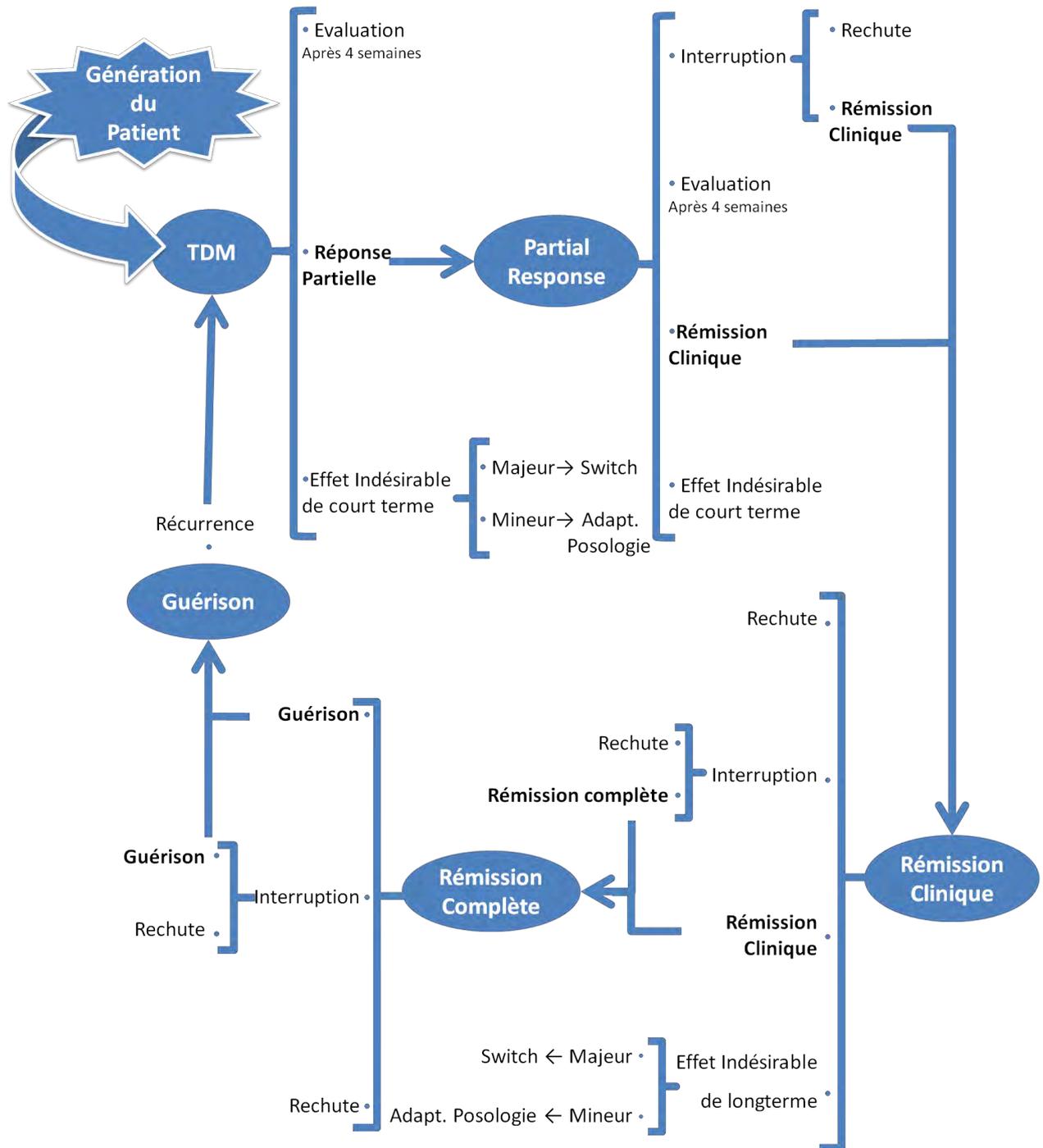
Chaque patient commence la simulation dans l'état dépression (TDM) ; l'efficacité du traitement lui permet de rejoindre l'état réponse partielle puis rémission clinique. Dans ce dernier, les patients peuvent connaître des symptômes résiduels pour la résolution desquels chaque traitement a une efficacité spécifique. Après normalisation de ces symptômes, le patient passe en rémission complète. Si le patient demeure dans cet état pendant six mois, il est considéré comme guéri. Les patients en guérison peuvent connaître une récurrence, retourner à l'état dépression et poursuivre la simulation. En rémission clinique et complète, une rechute peut avoir lieu, provoquant un retour à l'état dépression et un changement de traitement vers la ligne de suivante (Figure 14). Les définitions associées aux états de santé et aux attributs du modèle sont rapportées dans le Tableau 8.

Deux types d'évènements indésirables sont distingués :

- Evènements indésirables de court terme, survenant durant le premier mois de traitement : nausée, céphalées, diarrhée, insomnies, « autres effets indésirables ».
- Evènements indésirables de long terme : il s'agit des troubles sexuels qui concernent les patients en rémission.

Les patients peuvent décéder à tout moment durant la simulation que ce soit par mortalité globale (selon l'espérance de vie générée en fonction des attributs du patient) ou par suicide.

Figure 14 Parcours des patients dans la simulation d'évènements discrets en dépression



Entre chaque changement d'état, divers évènements peuvent se réaliser :

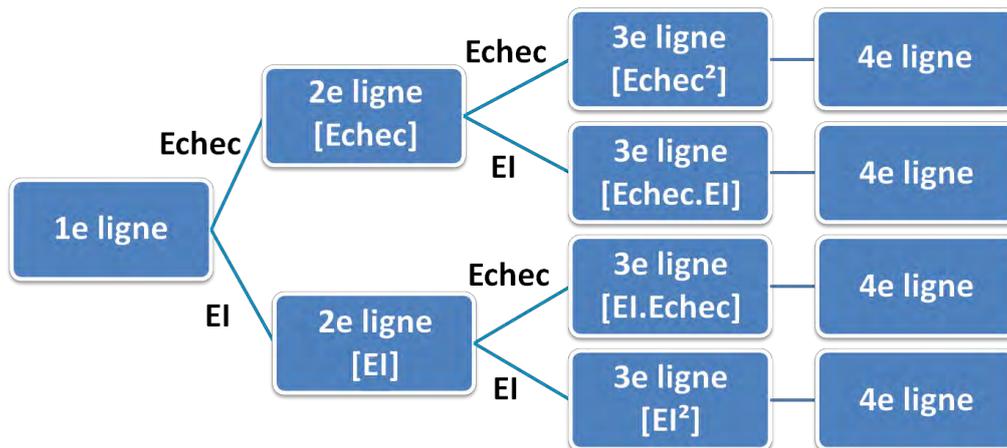
- Les patients peuvent passer à l'état de santé suivant.
- Ils peuvent rechuter, repasser à l'état dépression et passer à la ligne de traitement suivante.
- Les patients en guérison peuvent subir une récurrence et repasser à l'état dépression en se voyant à nouveau prescrire le traitement ayant permis d'atteindre la rémission.
- Les patients peuvent abandonner le traitement (non-observance).
- Ils peuvent subir un effet indésirable mineur menant à une réduction des doses, impliquant une modification de l'efficacité et de la tolérance du traitement.
- Un effet indésirable majeur peut entraîner le changement de traitement du patient.
- Si aucun évènement n'a lieu pendant une période définie, les patients en dépression aiguë ou partiellement répondeurs réalisent une visite d'évaluation. Cette visite peut déboucher sur une modification de traitement, une augmentation des doses (ayant des répercussions sur l'efficacité et la sécurité du traitement), l'addition d'un traitement ou l'absence de modification du traitement.

Tableau 8 Définitions des Attributs et évènements de la simulation d'évènements discrets en dépression

Attribut/Évènement	Définition
Réponse Partielle	Définie comme une amélioration de 25 à 50% des symptômes selon l'échelle de dépression de Montgomery-Hasberg (MADRS) ou d'Hamilton (HRSD).
Rémission Clinique	Définie comme un score MADRS inférieur ou égal à 12 ou un score HAMD inférieur ou égal à 7. Des symptômes résiduels peuvent persister chez le patient.
Rémission Complète	Patients en rémission n'ayant plus de symptômes résiduels.
Guérison	Patient en rémission complète depuis au moins 6 mois.
Relapse	Réapparition ou aggravation des symptômes dépressifs de patients répondeurs ou en rémission complète ou clinique.
Récurrence	Nouvel épisode dépressif chez un patient guéri.
Echec du traitement	Absence de rémission ou de réponse au traitement menant à un changement de celui-ci.
Interruption de traitement	Interruption du traitement par le patient sans qu'il y ait changement de celui-ci. Le patient reste dans le modèle et pourra être de nouveau traité en cas de rechute.

Le modèle intègre quatre lignes de traitements. Les patients démarrent la simulation en première ligne et passent aux suivantes lorsqu'ils connaissent une rechute, que le traitement échoue ou provoque des effets indésirables majeurs. Les traitements diffèrent selon que le passage à la ligne suivante est dû à un échec par manque d'efficacité (pas de réponse ou de rémission) ou à un effet indésirable. En revanche, la quatrième et dernière ligne de traitement est commune à tous les patients (Figure 15).

Figure 15 Lignes de traitement dans la simulation d'évènements discrets en dépression



La distribution de la durée avant chaque effet indésirable et certains états relatifs à la dépression du patient (réponse partielle, rémission clinique, rémission complète et rechute) sont considérées comme exponentielles. Cela suppose que la probabilité de survenue de ces évènements reste la même au cours du temps tant que les attributs du patient ne changent pas (comme dans un modèle de Markov).

En cas de modification de la posologie (par augmentation ou réduction de la dose) ou d'ajout d'un traitement antipsychotique, ces probabilités sont ajustées par l'application d'un facteur multiplicatif. Il est considéré que la ligne de traitement impacte également les probabilités de réponse, rémission clinique et rémission complète par le même procédé. L'impact des symptômes résiduels sur l'atteinte d'une rémission complète a été mis en œuvre de la même manière. La durée avant récurrence a été modélisée au moyen d'une distribution de Weibull dont le paramètre d'échelle dépend du nombre d'épisodes dépressifs précédents (plus de détails sur la distribution de Weibull sont rapportés page 57).

La simulation se termine lorsque l'horizon temporel défini par l'utilisateur -jusqu'à cinq ans- est atteint. Le programme détermine ensuite si le patient est décédé ou s'il a tenté de se suicider pendant la simulation, le cas échéant, les données le concernant sont mises à jour. Chaque état est associé à une valeur d'utilité et des ressources consommées (jours d'hospitalisation, consultations médicales, arrêts de travail, etc.). Les autres évènements comme les effets indésirables sont associés à des déductions de QALYs ainsi qu'à des consommations de ressources et des coûts dus à leur prise en charge.

La simulation est répétée pour chaque patient. Les QALYs et coûts moyens par patient, ainsi que la durée moyenne passée dans chaque état et le nombre moyen d'évènements sont calculés. Si deux stratégies de traitement sont comparées, la simulation est relancée en appliquant la seconde stratégie aux mêmes patients.

Les coûts inclus dans le modèle sont les suivants :

- Les coûts des traitements antidépresseurs et antipsychotiques.
- Les consultations médicales auprès de généralistes et de spécialistes, qu'il s'agisse de visites de suivi ou des visites supplémentaires dues aux effets indésirables, aux changements de traitement ou à leur échec.
- Les hospitalisations dues à la dépression.
- Les pertes de productivité dues à l'absentéisme ou au « présentéisme ».
- Les tentatives de suicides et éventuels décès par suicide.

Les coûts peuvent être estimés selon deux perspectives. Tous les coûts sont inclus dans la perspective sociétale, tandis que les coûts de productivité sont exclus de la perspective payeur. Des coûts différents peuvent être attribués aux mêmes ressources et événements selon les perspectives.

La plupart des coûts sont obtenus par le produit de la quantité de ressources utilisées pour le patient et des coûts unitaires correspondants. Les coûts d'hospitalisation sont calculés en multipliant le nombre de jours d'hospitalisation et un coût journalier correspondant : un nombre mensuel de jours d'hospitalisation étant associé aux différents états de santé. Le modèle permet le calcul des pertes de productivité par la méthode du capital humain ou des coûts de friction. Dans la première, les coûts de productivité sont obtenus en multipliant le salaire journalier brut par un nombre moyen de jours d'arrêts de travail associé à l'état de santé et en appliquant un taux de baisse de productivité (« présentisme ») aux jours travaillés. Selon la méthode du coût de friction, les coûts de productivité sont basés sur le coût pour la société du remplacement du patient en arrêt de travail. Pour effectuer ce calcul, deux événements ont été ajoutés dans le modèle : le début et la fin de l'arrêt de travail. Ces deux événements n'ont pas d'impact sur les autres événements de la simulation, notamment cliniques. Cette approche permet de gérer des absences répétées. Le coût imputé à l'absence est calculé comme suit :

- Pour les absences de courte durée: la perte de productivité est le produit du salaire, de la durée de l'absence et de l'élasticité de la production à la durée du temps de travail.
- Pour les absences de longue durée, on considère que l'employé est remplacé. La perte de productivité est égale à la durée avant remplacement de l'employé multipliée par le salaire et l'élasticité de la production à la durée du temps de travail auquel est additionné le coût de formation d'un nouvel employé.

Les QALYs sont obtenus en valorisant le temps passé dans chaque état par une valeur d'utilité correspondant au statut dépressif. En cas d'effets indésirables de court terme des QALYs sont soustraits aux QALYs générés. Les troubles sexuels génèrent une perte de QALYs égale au produit de la durée de l'effet indésirable simulée et de la désutilité associée à l'effet indésirable.

Cette SED est basée sur des hypothèses structurelles qui permettent de simplifier et de simuler la pratique médicale et le déroulement de la maladie (Tableau 9). Ces hypothèses ont été validées par un collègue d'experts.

Le modèle a été programmé dans Scilab (www.scilab.org), un logiciel mathématique *open-source* basé sur l'utilisation de matrices en tant que type de données principal, ce qui facilite la gestion des grandes quantités de données dans un programme mathématique.

Tableau 9 Principales hypothèses simplificatrices de la simulation d'évènements discrets en dépression

Hypothèse	Commentaire
Il est toujours possible de procéder à un ajustement de posologie	Cette hypothèse permet de simplifier le modèle mais peut mener à des situations irréalistes. Le modèle devrait être adapté pour ne prendre en compte les posologies existantes pour chaque traitement et limiter les possibilités d'adaptation en fonction de celles-ci.
Les patients guéris développant un nouvel épisode sont traités avec le traitement ayant mené à leur guérison	Cette hypothèse concorde avec la pratique clinique et a été validée par le collège d'experts.
Les effets secondaires de court-terme ne peuvent apparaître que pendant le premier mois de traitement	La plupart des effets secondaires ont lieu pendant les deux premières semaines de traitement.[112]
Le retour à un niveau de fonctionnement normal n'est possible qu'après la rémission clinique	Bien que non confirmée par les données cliniques, cette hypothèse a été validée par le collège d'experts.
Le patient observe complètement son traitement ou ne le prend pas du tout. L'observance partielle n'est pas prise en compte	Une grande quantité de données est nécessaire pour prendre en compte l'observance comme une fonction continue et ce paramètre n'impacte pas significativement les résultats du modèle dans les analyses de sensibilité. La prise en compte de l'observance comme une fonction binaire a été validée par le collège d'experts.
Les patients n'interrompent pas le traitement avant d'avoir atteint la réponse partielle	Cette hypothèse requiert la production de nouvelles données pour être étayée.
Les symptômes résiduels n'impactent que l'atteinte de la rémission complète et sont considérés comme résolus une fois le fonctionnement normal restauré	Cette hypothèse a été validée par le collège d'experts.
Le temps avant récurrence ne dépend pas du traitement utilisé mais du nombre d'épisodes précédents	Ces hypothèses sont validées dans la littérature [113;114]
Les désutilités associées aux effets secondaires sont indépendantes des traitements	Cette simplification a été faite en l'absence de données d'utilité spécifiques aux traitements différents.
L'occurrence d'effets indésirables avec un traitement n'impacte pas le risque de retrouver de tels effets avec les traitements suivants	Cette hypothèse requiert la production de nouvelles données pour être étayée ou pour que la prise en compte du risque de réaction croisée puisse être considérée.

Malgré ses hypothèses simplificatrices (Tableau 9), le modèle tend à représenter la dépression majeure et son traitement de façon précise : il prend en compte différents effets indésirables, distingue la réponse au traitement de la rémission clinique. Intègre la possibilité pour les patients de connaître des symptômes résiduels en rémission clinique. Ces symptômes peuvent être des troubles cognitifs ou d'autres troubles fonctionnels dus à la dépression en cours de rémission ou au traitement antidépresseur. Ces symptômes constituent également un obstacle à la rémission complète du patient. Le modèle distingue également rechutes et récurrences : les rechutes surviennent en dépression, réponse et rémission et sont simulés selon une distribution exponentielle (« sans mémoire »). Les récurrences concernent les patients guéris et suivent une distribution de Weibull paramétrée en fonction du temps écoulé et du nombre d'épisodes précédents. Enfin, les décès par mortalité globale sont simulés au moyen d'une loi de survie de Gompertz qui prend en compte l'âge et le genre du patient. Ces lois sont d'avantage détaillées en page 57.

Le modèle permet d'évaluer le coût et les résultats de différentes stratégies de traitement. Sa flexibilité lui permet d'être adapté des stratégies variées, existantes ou novatrices. Il n'est pas considéré comme abouti en tant que tel mais est voué à être amélioré.

Développé et distribué selon les standards *open-source*, le modèle est disponible gratuitement sur internet (www.open-model-mdd.org) afin d'encourager la communauté à développer, mettre en œuvre et partager de nouvelles données et fonctions afin d'alimenter, améliorer et valider le modèle.

3.2.Méthode de comparaison des modèles

Ces deux modèles étant de natures différentes, leur comparaison va d'abord consister à présenter leurs différences en termes de méthodologie, de structure, de programmation, de mise en œuvre et de méthodes de calcul à la lumière des contextes respectifs dans lesquels ils ont été développés.

Afin de comparer les résultats produits par les modèles, un scénario de comparaison a été conçu et mis en œuvre dans chaque modèle. Ce scénario a permis aux deux modèles d'opérer des cas de base similaires. Il est principalement basé sur le recours à des données identiques ou des données permettant d'avoir les conséquences les plus similaires possibles sur le parcours de soin des patients dans les modèles, ainsi que des données de consommation de ressources, de coûts et de qualité de vie similaires. Lorsqu'une fonction était spécifique à un modèle, des données telles que la fonction n'ait plus d'impact sur les résultats étaient entrées dans le modèle concerné. Lorsque cela n'était pas possible, le programme des modèles était modifié afin de les rendre similaires au regard de cette fonction.

3.3.Comparaison des modèles

3.3.1. Contexte

Modèle de Markov

Le modèle de Markov consiste en un projet commercial conçu dans le cadre de la mise sur le marché d'un nouvel antidépresseur aux Etats-Unis. Ce nouveau traitement possède une efficacité comparable aux traitements disponibles et se distingue par une réduction des événements indésirables, en particulier des troubles sexuels (effet indésirable de long terme).

Le contexte économique entourant le lancement de cet antidépresseur est caractérisé par un nombre élevé de traitements alternatifs et l'expiration récente des brevets de nombreux *blockbusters*, notamment l'escitalopram et la duloxetine, dont des spécialités génériques sont dorénavant disponibles. Ce nouveau traitement va donc entrer sur le marché avec un prix élevé relativement aux traitements standards.

Afin de prendre en compte la totalité des effets de ce traitement sur la santé, une prise en compte approfondie des effets indésirables a été intégrée au modèle. Bien que celui-ci doive être aussi exhaustif que possible, le modèle a été conçu selon les résultats de la littérature et les études du client disponibles. De fait, les fonctions ne pouvant être utilisées, faute de données appropriées n'ont pas été intégrées.

Etant donnée la structure du marché états-unien, une grande flexibilité du modèle au regard des coûts, des comparateurs disponibles, des pratiques recommandées, des sous-groupes de patients et des analyses réalisées a été implémentée, afin de satisfaire aux exigences et aux particularités des divers interlocuteurs.

Une autre particularité issue du contexte commercial est la programmation du modèle au sein de Microsoft Excel®. Il s'agit d'une exigence courante pour de tels projets, vouée à faciliter l'utilisation du modèle par leurs destinataires dans un environnement professionnel (qu'il s'agisse de son exécution, de la modification des données d'entrée, des analyses de sensibilité réalisées). Cela facilite également l'exportation des résultats et leur communication.

Simulation d'évènements discrets

La SED a été conçue dans un contexte académique. Elle a pour objectif d'être suffisamment exhaustive et prédictive pour constituer un outil d'aide à la décision approprié dans des

situations variées, de façon similaire au modèle *Archimedes* : un modèle validé simulant la physiopathologie, les tests, les traitements et les résultats relatifs au diabète.[115] Il a ainsi été conçu de manière très flexible, distribué librement en ligne (www.open-model-mdd.org) et selon les standards *open-source*, ce qui autorise son utilisation et sa modification par tous.

La conception du modèle s'est inspirée de la littérature : les modèles existant ont été passés en revue et les recommandations de Haji *et al.*[110] ont été prises en compte. La structure et les hypothèses du modèle ont été validées par un collège d'experts :

- Afin de prendre en compte la nature récurrente et chronique de la maladie, le modèle adopte une méthodologie de SED.
- Le modèle intègre l'état réponse défini comme une réduction d'au moins 50% des symptômes dépressifs par rapport aux scores de départ (HRSD et MADRS) ; un état rémission au cours duquel le patient connaît des symptômes résiduels (rémission clinique) ou n'a plus de symptômes (rémission complète) ; la guérison lorsque le patient est en rémission depuis au moins six mois ; la rechute, qui correspond à une aggravation des symptômes menant à un nouvel épisode dépressif, distinguée de la récurrence qui survient chez les patients guéris.
- Les symptômes résiduels tels que des troubles cognitifs sont pris en considération chez les patients en rémission. Le retour à un niveau de fonctionnement normal (l'absence de symptômes résiduels) différencie la rémission complète de la rémission clinique.
- Les effets indésirables sont intégrés : ceux de court terme peuvent survenir pendant le premier mois de traitement uniquement, ceux de long terme (troubles sexuels) ne se manifestent qu'une fois que le patient atteint l'état rémission clinique.
- Les ajustements de posologie sont simulés et peuvent survenir du fait d'effets indésirables (réduction des doses) ou après une réévaluation du traitement lorsqu'aucun progrès n'est constaté chez le patient (augmentation de posologie).
- L'observance est simulée par la génération de la durée de chaque ligne de traitement. Si le traitement est interrompu avant que le patient n'atteigne la rémission, celui-ci devient « non-observant » et les probabilités des événements impactés sont modifiées.
- L'hospitalisation ne constitue pas un état de santé : un nombre moyen de jours d'hospitalisation mensuels est associé à chaque état à la fin de la simulation et les coûts leurs correspondants sont appliqués.
- La structure du modèle intègre à la fois des paramètres pour lesquels des données existent dans la littérature et des paramètres pouvant impacter le traitement de la dépression mais pour lesquels aucune donnée appropriée n'est disponible. Bien qu'il ne soit possible de trouver de données pour les paramétrer, cela permet de tester des hypothèses sur le rôle de ces paramètres en leur attribuant des valeurs arbitraires ou de faire en sorte qu'ils n'impactent pas le cours de la simulation.
- Enfin, la nature *open-source* du modèle vise à encourager son développement par l'intégration de nouveaux paramètres ou l'adaptation de celui-ci à d'autres situations.

Le modèle a été conçu selon un contexte européen. Il est programmé sous scilab, un logiciel mathématique. Une interface utilisateur a été conçue sous Microsoft Excel® afin de faciliter la modification des paramètres et la lecture des résultats de la simulation.

3.3.2. Implications des différentes méthodologies de simulation

Structure du modèle

La structure du modèle de Markov permet d'intégrer une « mémoire » au modèle. Cela mène à l'inflation du nombre d'états de santé simulés (81), compliquant la structure du modèle et requérant une matrice de transition conséquente (81*81) intégrant les probabilités de transition vers chaque état possible à-partir d'un état donné, comme le montre la Figure 13. Il est plus facile d'intégrer une mémoire dans une SED dans laquelle l'historique du cheminement du patient dans le modèle est enregistré tout au long du processus de simulation et peut être consulté pour déterminer certains paramètres comme la ligne de traitement en cours, les raisons des précédents changements de traitement, les prochains événements possibles ou les paramètres à prendre en compte dans le calcul des durées avant leur occurrence.

Par rapport aux modèles de Markov, la modélisation par SED facilite la mise en œuvre de fonctions plus complexes et réalistes.

Gestion du temps

Dans le modèle de Markov, une durée de cycle fixe d'un mois a été définie. Au contraire, la SED permet de gérer le temps de façon continue. Cela lui permet de produire des résultats plus précis et de prendre en compte les événements de long terme tels que les récurrences et la mortalité générale de façon plus précise :

- Dans le modèle de Markov, les événements sont simulés sur la base de probabilités de transitions mensuelles correspondant à la durée de cycle du modèle. Des probabilités de transition faibles simulent des événements de long terme tels que les récurrences ou la mortalité de façon inexacte.
- Bien que la plupart des événements soient simulés au moyen d'une loi exponentielle « sans mémoire », menant à des hypothèses identiques à celles des modèles de Markov dans la SED, la mortalité et les récurrences sont simulées au moyen de fonctions de survie particulières qui prennent en compte différents paramètres.
 - Les récurrences sont simulées au moyen d'une distribution de Weibull. Ses fonctions de densité (f) et de risque (h) sont les suivantes :

$$f(t; \gamma, \lambda) = \frac{\gamma}{\lambda} \left(\frac{t}{\lambda}\right)^{\gamma-1} e^{-\left(\frac{t}{\lambda}\right)^\gamma}, t > 0$$

$$h(t) = \frac{\gamma}{\lambda} \left(\frac{t}{\lambda}\right)^{\gamma-1}$$

L'accroissement de la distribution est uniforme si $\gamma > 1$, indiquant que le taux d'échec diminue au cours du temps. Elle décroît uniformément si $\gamma < 1$, le taux d'échec augmentant dans le temps. Lorsque $\gamma = 1$, elle est constante, et le taux d'échec est constant au cours du temps, la loi pouvant alors être simplifiée comme une distribution exponentielle « sans mémoire ». λ est le paramètre d'échelle : différentes valeurs de λ modifient l'échelle sur l'axe des abscisses.

Il a été démontré que cette distribution constitue une représentation réaliste des données de survie.[76;116] Dans la SED, la fonction de Weibull est définie par son paramètre de localisation μ et son paramètre d'échelle σ . Cela permet d'intégrer au calcul les rapports des côtes associés aux covariables telles que le nombre d'épisodes dépressifs précédents.

- La mortalité générale consiste en une durée avant décès du patient, générée en fonction de son âge au début de la simulation et de son sexe au moyen d'une fonction de Gompertz-Makeham ajustée aux tables de survie des hommes et des femmes respectivement. Comme elle peut intégrer la durée écoulée (par exemple, l'âge du patient) ainsi que d'autres paramètres (sexe, traitement, etc.), cette loi constitue un bon moyen de représenter la survie.[76;116] La loi de Gompertz peut être écrite comme suit :

$$S(x) = e^{-\left[\frac{\alpha}{\beta}(1-e^{\beta x})\right]}$$

- La majorité des durées avant réalisation de l'évènement suivant (passage à l'état de santé suivant, durée de traitement, effets indésirables, etc.) sont simulées au moyen d'une loi exponentielle : cette distribution décrit les durées entre les évènements dans un processus de Poisson, c'est-à-dire un processus au cours duquel les évènements se réalisent de façon continue et indépendante selon une probabilité moyenne.

La fonction de distribution de la loi exponentielle est donnée par la formule :

$$F(x; \lambda) = 1 - e^{-\lambda x}, x > 0$$

La moyenne, ou temps moyen avant réalisation de l'évènement est l'inverse de λ . Le paramètre déterminant la durée de traitement correspond à la moyenne. Pour les autres paramètres, la durée avant réalisation est générée grâce à deux paramètres : la durée de suivi et la proportion de patients chez lesquels l'évènement s'est réalisé à l'issue de cette durée.

La moyenne de la distribution exponentielle est donnée par la formule :

$$\lambda = -\frac{\ln(1 - p_0)}{D_0}$$

Ainsi, la durée avant réalisation de l'évènement (*time to*, TT) est donnée par :

$$TT = -\frac{\ln(1 - r_0)}{\lambda}$$

Dans la SED, il est aisé de déterminer la durée passée dans chaque état de santé et le nombre de réalisation de chaque évènement. De fait, la durée passée dans chaque état et la durée des troubles sexuels induits par les traitements antidépresseurs sont simulés pour tenir compte de leur variabilité. Une valeur d'utilité ou de « désutilité » est appliquée à chaque durée à la fin de la simulation. Dans la modèle de Markov, cela ne peut être implémenté facilement, la durée passée dans chaque état est décomptée en cycles d'un mois et des quantités de QALYs correspondants à la durée moyenne de l'effet indésirable sont déduits des QALYs générés.

La simulation d'évènements discrets se révèle donc plus flexible dans sa façon de gérer le déroulement des évènements, ce qui la rend plus précise que le modèle de Markov.

Approches Probabiliste et Déterministe

Le modèle de Markov opère à l'échelle de la cohorte selon un processus déterministe : les probabilités de transition sont appliquées suivant la matrice de transition. L'application de ces probabilités constitue la trace de Markov qui représente la proportion de patients (ou la probabilité pour un patient d'être) dans chaque état à l'issue d'un cycle. Les coûts et utilités sont appliqués à cette trace de Markov. Enfin, le processus de simulation donne un résultat fixe par patient, indépendant de la taille de la cohorte.

Le modèle de simulation d'évènement discrets, gère les patients individuellement : ceux-ci sont générés avant d'être simulés un par un. La somme des évènements réalisés et des durées passées dans chaque état est ensuite associée aux coûts et résultats correspondants. Les résultats de tous les patients sont enfin associés. La simulation est basée sur un générateur de nombres aléatoires qui va attribuer un parcours différent à chaque patient. La graine de ce générateur de nombres aléatoires peut être définie ou être établie selon une fonction de la date et de l'heure (graine « aléatoire »). Différentes graines aboutissent à des résultats différents (Tableau 10).

Tableau 10 Résultats de la simulation de cent patients par la SED selon le scénario de comparaison avec des graines du générateur de nombres aléatoires différentes

Graine	QALYs différentiels	Coûts différentiels (perspective payeur)	RDCR Nouveau traitement
2	-0,001	- 220 £	259 028 £/QALY
24	-0,009	200 £	Dominé
25	0,005	- 177 £	Dominant

Bien que la SED suive un processus probabiliste, ses résultats convergent lorsque de nombreux patients sont simulés. Cela rend possible la production de résultats solides qui peuvent être employés dans le cadre de l'analyse de décision. Cependant la simulation d'un nombre satisfaisant de patients requiert une certaine durée.

Durée de calcul

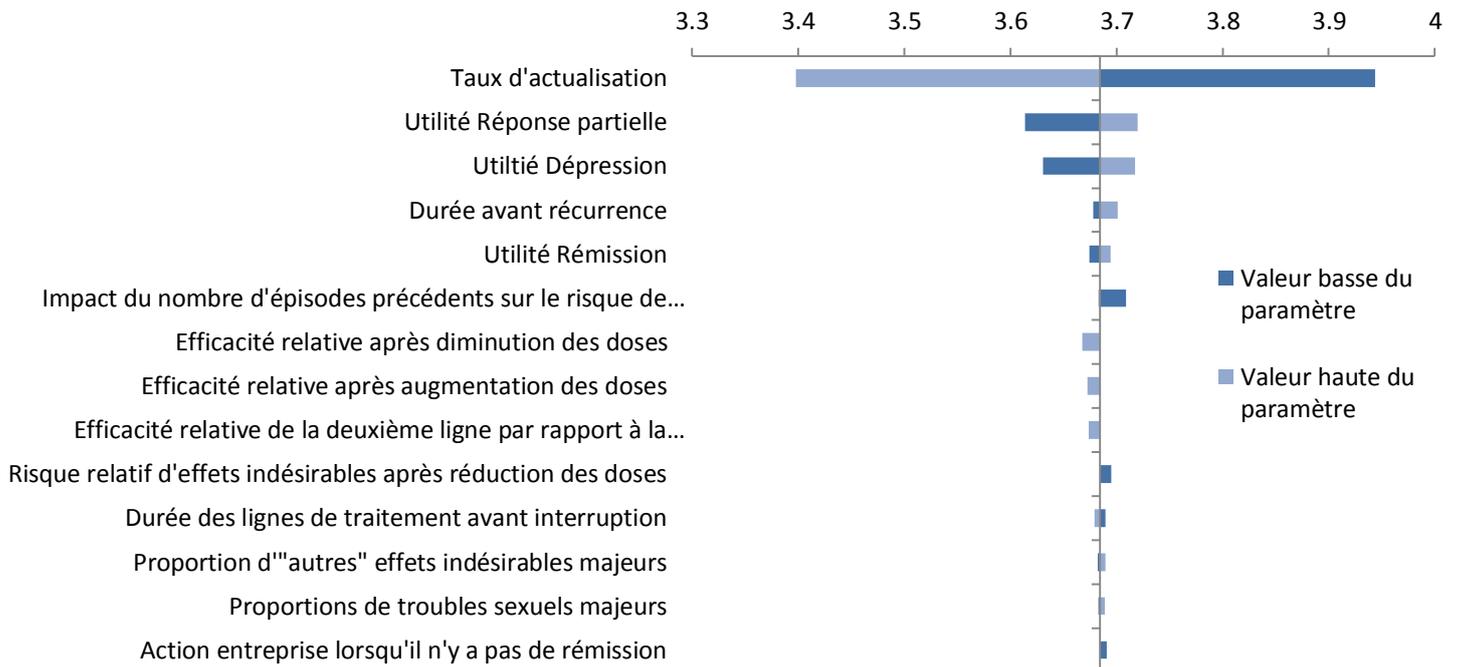
La SED opère à l'échelle individuelle. Après génération d'une cohorte de patients singuliers, le modèle simule leur parcours indépendamment. Chaque patient représente une tâche considérable pour l'unité de calcul exécutant le modèle, celle-ci devant procéder à la génération de nombres aléatoires, à des calculs divers et à la sauvegarde de nombreux paramètres. À l'issue du processus, les résultats individuels sont combinés en résultats moyens pour la cohorte. Toutes ces tâches représentent un temps de calcul considérable : un ordinateur portable récent équipé d'un processeur multi-cœurs cadencés à 2,5GHz et de trois Go de mémoire vive, requiert 12 minutes pour simuler mille patients recevant chacun deux stratégies de traitement sur cinq ans.

Par rapport à la SED, le modèle de Markov s'exécute à l'échelle de la cohorte et ne requiert pas la génération de nombres aléatoires. Le temps de calcul pour exécuter ce modèle est donc très faible, la plupart des calculs consistant en des multiplications et additions réalisées quasi-instantanément lorsqu'un paramètre est modifié.

Une telle différence prend d'autant plus d'importance lorsque des analyses de sensibilité sont réalisées afin de caractériser la variabilité des résultats des modèles du fait de l'incertitude entourant les données utilisées dans la simulation et les hypothèses structurales sur lesquelles ils reposent. Deux types d'analyses de sensibilité existent :

- Les analyses de sensibilité déterministes dans lesquelles la valeur d'un paramètre ou d'un groupe de paramètres est modifiée en fonction de son incertitude (en utilisant les bornes haute et basse de son intervalle de confiance à 95% par exemple). Les analyses de sensibilité déterministes permettent de déterminer dans quelle mesure un paramètre (ou un groupe de paramètres) impacte(nt) les résultats du modèle et les conséquences de la décision. Une analyse de sensibilité déterministe est réalisée pour chaque paramètre incertain ou pour différents scénarios relatifs aux données d'entrée (ex : scénario optimiste, pessimiste, moyen, etc.). Les résultats sont souvent représentés sous la forme de diagrammes en tornade (Figure 16) :

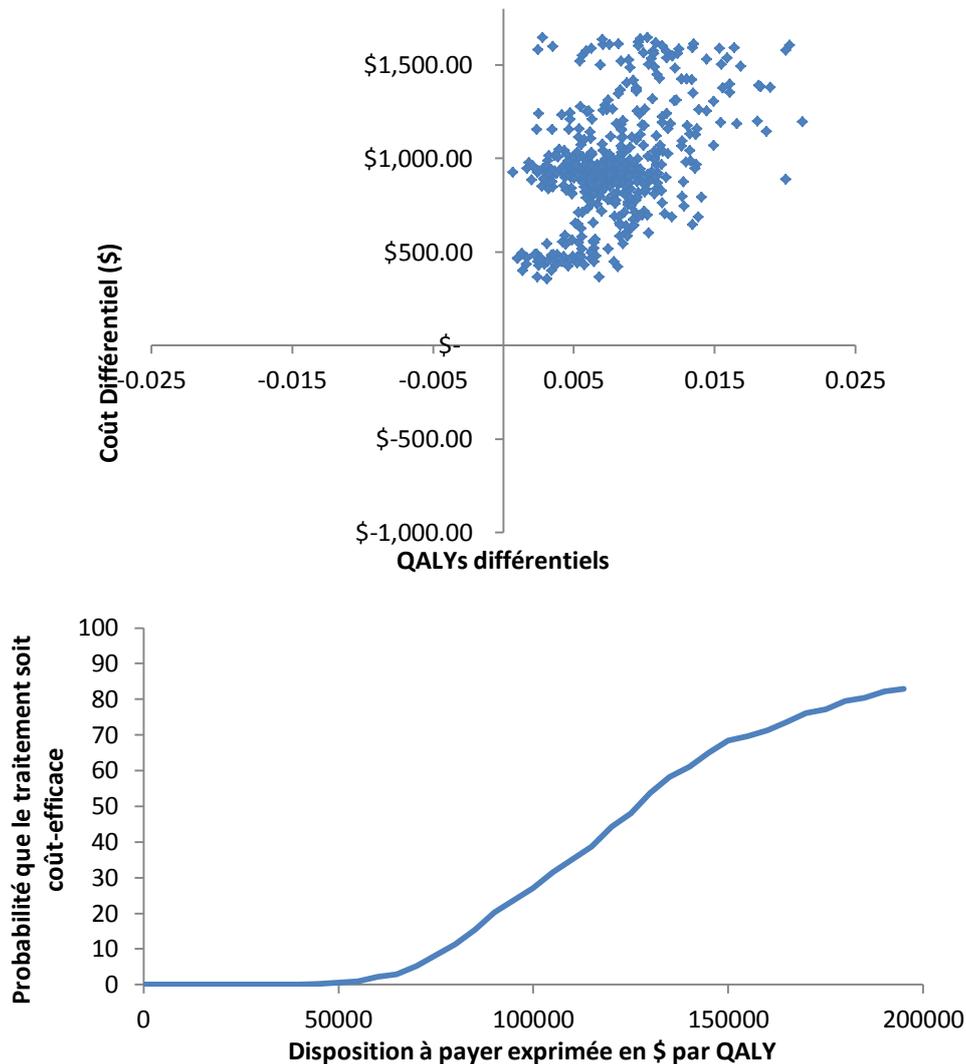
Figure 16 Diagramme en tornade représentant les résultats de l'analyse de sensibilité déterministe réalisée dans le modèle de SED



Cette figure représente les paramètres influant le plus sur les résultats d'efficacité dans le modèle de SED (nombre moyen de QALYs par patient à cinq ans). Le paramètre le plus influent est le taux d'actualisation, ce qui est courant, ce-dernier impactant directement le résultat global de plusieurs pourcents. Les valeurs d'utilité associées aux états de santé, les paramètres impactant le risque de récurrence, et de nombreux paramètres sur lesquels des hypothèses ont été faites, faute de données disponibles, impactent également grandement ces résultats. Ce type d'analyses permet donc d'évaluer si les hypothèses ou les choix faits en termes d'utilisation des données ont un impact important sur les résultats.

- Les analyses de sensibilité probabilistes consistent à faire varier tous les paramètres à la fois, selon leur distribution, au cours de nombreuses simulations (plusieurs centaines, un millier ou d'avantage). Chaque simulation donne un résultat et il est possible d'établir un intervalle de confiance pour les résultats, fonction de l'incertitude autour des paramètres du modèle. Les résultats des analyses de sensibilité probabilistes peuvent être représentés sur le plan coût-efficacité ou au moyen de courbes d'acceptabilité qui représentent la probabilité qu'une stratégie soit coût-efficace (le système de santé est consent à le prendre en charge) pour un coût donné (Figure 17).

Figure 17 Représentations graphiques d'une analyse de sensibilité probabiliste de 500 simulations opérées avec le modèle de Markov en dépression, sur le plan coût-efficacité et sous la forme d'une courbe d'acceptabilité



Les analyses de sensibilité requièrent d'opérer un nombre important de simulations. La réalisation d'analyses de sensibilité entraîne l'augmentation du temps de simulation de façon additive. Leur réalisation avec des SED peut prendre un temps conséquent (plusieurs heures, jours, semaines), tandis qu'elles peuvent être réalisées en quelques minutes dans le modèle de Markov.

3.3.3. Perception des simulations d'évènements discrets et des modèles de Markov au sein des agences d'évaluation des produits de santé

Les agences chargées de l'évaluation des technologies de santé et les décideurs peuvent avoir une confiance limitée dans les modèles de décision de par la nécessité de faire des hypothèses, leur complexité, les connaissances techniques que leur compréhension requiert et les sources de leur financement lorsqu'elles sont privées.

En termes de résultats et de processus de simulation, le modèle de SED présenté apparaît plus fiable, exhaustif et réaliste que le modèle de Markov.

Bien que les agences d'évaluation des technologies de santé ne restreignent pas le recours à une méthodologie de simulation particulière dans leurs guides méthodologiques, les SED

peuvent pâtir de leur complexité et du fait que cette méthodologie est peu utilisée dans ce contexte. De plus, la réalisation d'analyses de sensibilité probabiliste est aujourd'hui une exigence pour beaucoup d'agences. La conduite de telles analyses avec des modèles opérant au niveau patient peut s'avérer difficile sous les contraintes temporelles telles que celles qui peuvent être imposées par les agences.[68;69;118]

3.3.4. Résultats produits par les modèles

Scénario de comparaison

Afin de comparer les résultats des modèles, un scénario de comparaison consistant en deux ensembles de données d'entrée –un pour chaque modèle- a été établi avec pour objectif de permettre aux deux modèles de simuler des situations les plus proches possibles. Il devient ainsi possible d'imputer les différences dans les résultats aux différences structurelles et méthodologiques existant entre les deux modèles.

Dans chaque modèle, l'analyse est réalisée selon une perspective sociétale aux Etats-Unis chez mille patients. Deux stratégies A et B sont comparées sur cinq ans. Les coûts sont exprimés en dollars de 2012 (US\$). Les deux stratégies ne diffèrent que par la seconde ligne de traitement (Figure 18).

L'ensemble des données du scénario de comparaison implémentées dans la SED et le modèle de Markov sont rapportées en Annexes 4 et 5 respectivement.

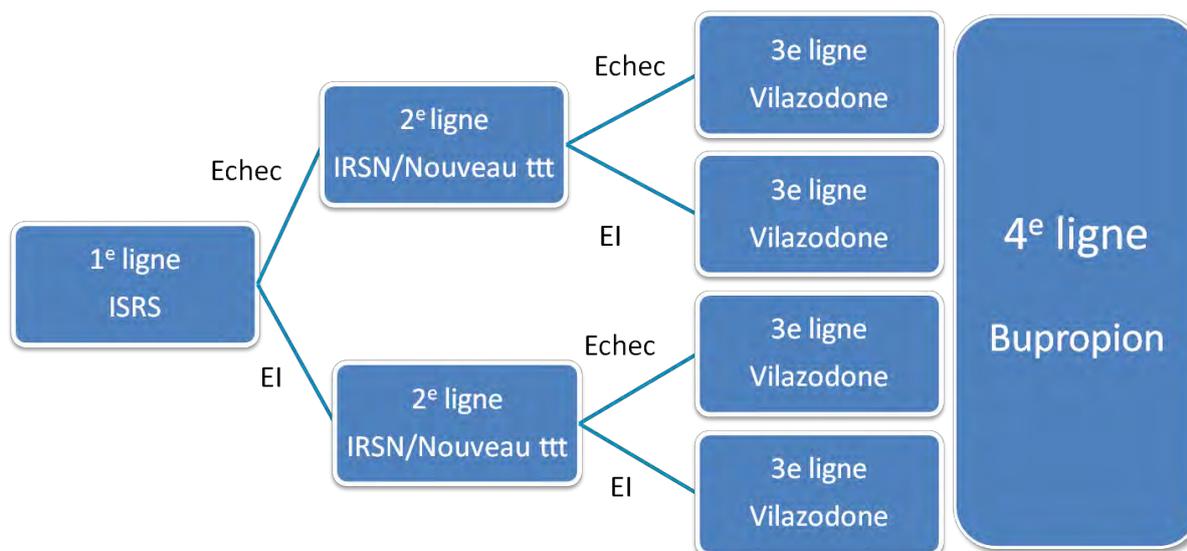
Lignes de traitement

La première ligne commune à tous les patients correspond à un ISRS. Après un effet secondaire majeur, requérant un changement de traitement ou un échec de l'ISRS, les patients passent en deuxième ligne où deux traitements sont comparés : un IRSN dans la stratégie A et un nouveau traitement avec un mode d'action novateur en stratégie B (Figure 18).

Ce nouveau traitement est moins efficace qu'un IRSN mais est mieux toléré, en particulier au regard des troubles sexuels. En troisième ligne, dans les deux stratégies, les patients reçoivent de la vilazodone, un inhibiteur de recapture de la sérotonine et agoniste partiel des récepteurs 5-HT_{1A}. La quatrième ligne repose sur le recours au bupropion dont le mécanisme antidépresseur est basé sur une inhibition de la recapture de la noradrénaline et de la dopamine.

Les données entrées dans les modèles sont extraites de la littérature, les données d'efficacité et de sécurité des traitements sont extraites d'une méta-analyse[119], des données réelles de coûts aux Etats-Unis ont été utilisées. Les valeurs d'utilité étaient issues de l'étude de Sapin *et al.*[120] basée sur le questionnaire EuroQol 5 Dimensions (EQ-5D) conformément aux recommandations du NICE.[53] Les désutilités et retraits de QALYs associés aux effets indésirables ont été extraits de l'étude de Sullivan.[101]

Figure 18 Lignes de traitement dans le scénario de comparaison du modèle de Markov et de la SED



Adaptations faites aux modèles

Les principales modifications faites aux modèles dans le cadre du scénario de comparaison sont rapportées dans le Tableau 11:

Tableau 11 Modifications majeures apportées aux modèles pour permettre la comparaison de leurs résultats

Modèle de SED	Modèle de Markov
<i>Les effets secondaires de court terme ne se réalisent que pendant le premier mois de traitement.</i>	→ La probabilité d'effet indésirable de court terme au cours du premier mois est fixée à 100%.
La durée des effets indésirables de long terme (troubles sexuels) n'est pas simulée ; un nombre fixe de QALYs correspondant une durée de trois mois est soustrait du total.	← <i>La durée des effets secondaires de long terme n'est pas simulée, une quantité fixée de QALYs est soustraite à chaque occurrence de l'effet.</i>
Le taux d'addition de traitement antipsychotique en cas d'absence de réponse ou de rémission après quatre semaines de traitement est nul.	← <i>L'addition d'un traitement antipsychotique aux antidépresseurs n'est pas prise en compte.</i>
L'état rémission clinique n'est pas pris en compte, les patients passent directement en rémission complète.	← <i>La distinction entre rémission clinique et complète n'est pas intégrée au modèle.</i>
<i>En cas d'échec du traitement, le changement de traitement ne peut avoir lieu qu'après sa ré-évaluation, toutes les quatre semaines.</i>	→ Les probabilités de changer de traitement pendant le premier mois et après celui-ci ont toutes les deux été fixées à 50%.
La probabilité de trouble sexuel majeur entraînant un changement de traitement est nulle.	← <i>Les effets indésirables de long terme ne causent pas à de changement de traitement.</i>
<i>Les patients non-observant changent systématiquement de traitement lorsqu'ils connaissent une rechute.</i>	→ 100% des patients non-observant passent à la ligne de traitement suivante après une rechute.
Les paramètres déterminant le temps moyen avant interruption du traitement ont été définis de telle sorte que 3% des patients arrêtent leur traitement tous les mois.	← <i>Le taux d'interruption du traitement (non-observance) est fixé à 3% par mois.</i>

Modèle de SED	Modèle de Markov
La loi de Weibull est remplacée par une loi exponentielle correspondant à un taux de récurrence de 20% à 26 semaines.	← <i>Le risque de récurrence chez les patients guéris est fixé à 20% après 26 semaines.</i>

Résultats

Les résultats principaux des deux modèles sont très proches (Tableau 12). Lorsqu'on considère les résultats différentiels de la stratégie B par rapport à la A, les coûts et QALYs différentiels apparaissent très similaires et, dans les deux modèles, la stratégie B intégrant le nouveau traitement est dominée : elle génère moins de QALYs pour un coût plus élevé.

Tableau 12 Résultats principaux des modèles en dépression exécutant le scénario de comparaison avec un horizon temporel de cinq ans

	Modèle de Markov			Simulation d'évènements discrets		
	Stratégie A	Stratégie B	Différentiel	Stratégie A	Stratégie B	Différentiel
Coût	44 952,37 \$	46 069,40 \$	1 117,03 \$	42 203,54 \$	43 425,92 \$	1 222,38 \$
QALYs	3,395	3,393	-0,002	3,477	3,474	-0,002

Efficacité

En examinant les QALYs générés à différents temps dans les modèles (Tableau 13), aucune différence majeure n'est constatée : les interventions semblent agir sur la santé à des rythmes similaires.

Tableau 13 QALYs générés par les deux stratégies à 1, 3 et 5 ans

	Modèle de Markov			Simulation d'évènements discrets		
	Stratégie A	Stratégie B	Différentiel	Stratégie A	Stratégie B	Différentiel
QALYs à 1 an	0,6745	0,6736	-0,0008	0,669	0,667	-0,002
QALYs à 3 ans	2,0841	2,0825	-0,0016	2,138	2,137	-0,001
QALYs à 5 ans	3,3953	3,3932	-0,0021	3,477	3,475	-0,002

Cependant, lorsque l'on détaille les effets produits par les traitements on constate des différences entre les deux modèles (Tableau 14) :

Dans le modèle de SED, les patients souffrent de deux fois plus de récurrence que dans le modèle de Markov, tandis que leur taux de rechute est quasiment divisé de moitié. Cela est à l'origine de différences dans le nombre de jours en dépression, rémission et guérison : les patients rechutent d'avantage dans le modèle de Markov, reviennent plus souvent en dépression et y passent plus de temps.

Les patients sont plus longtemps en rémission dans la SED que le modèle de Markov. Cet état est associé à une meilleure qualité de vie, génératrice de QALYs supplémentaires dans la SED. L'origine de cette différence entre les taux de rechute et de récurrence peut s'expliquer par la course des évènements dans les modèles : dans la SED, les patients ne peuvent rechuter qu'une fois en rémission, tandis que cela est possible dès la réponse dans le modèle de Markov.

Tableau 14 Structure détaillée des effets sur la santé produits dans les modèles en dépression à 5 ans

Résultats cliniques et thérapeutiques	Modèle de Markov			Simulation d'évènements discrets		
	Stratégie A	Stratégie B	Différentiel	Stratégie A	Stratégie B	Différentiel
Nombre de Rechutes	0,971	0,969	-0,002	0,578	0,564	-0,014
Nbre de Récurrences	0,473	0,472	-0,001	0,989	0,988	-0,001
Jours en Dépression	306	310	3,217	217	223	5,374
Jours en Réponse	122	122	-0,234	56	56	0,558
Jours en Rémission	450	449	-0,975	412	405	-7,194
Jours en Guérison	822	820	-2,041	970	972	2,849
N° d'EI court terme	1,696	1,683	-0,013	1,684	1,747	0,063
N° D'EI long terme	0,871	0,820	-0,051	0,753	0,720	-0,033
Décès	59	59	0	60	61	1

Coûts

Dans le modèle de Markov, la structure des coûts dans le temps est plus équilibrée que dans la SED. Dans cette dernière, les coûts sont d'avantage générés pendant la première année de simulation (Tableau 15).

Tableau 15 Coûts générés par les modèles en dépression à 1, 3 et 5 ans

	Modèle de Markov			Simulation d'évènements discrets		
	Stratégie A	Stratégie B	Différentiel	Stratégie A	Stratégie B	Différentiel
Coûts à 1 an	10 512 \$	11 024 \$	512 \$	17 921 \$	18 464 \$	543 \$
Coûts à 3 ans	23 000 \$	23 857 \$	857 \$	30 957 \$	32 262 \$	1 305 \$
Coûts à 5 ans	46 792 \$	47 913 \$	1 121 \$	42 204 \$	43 425 \$	1 221 \$

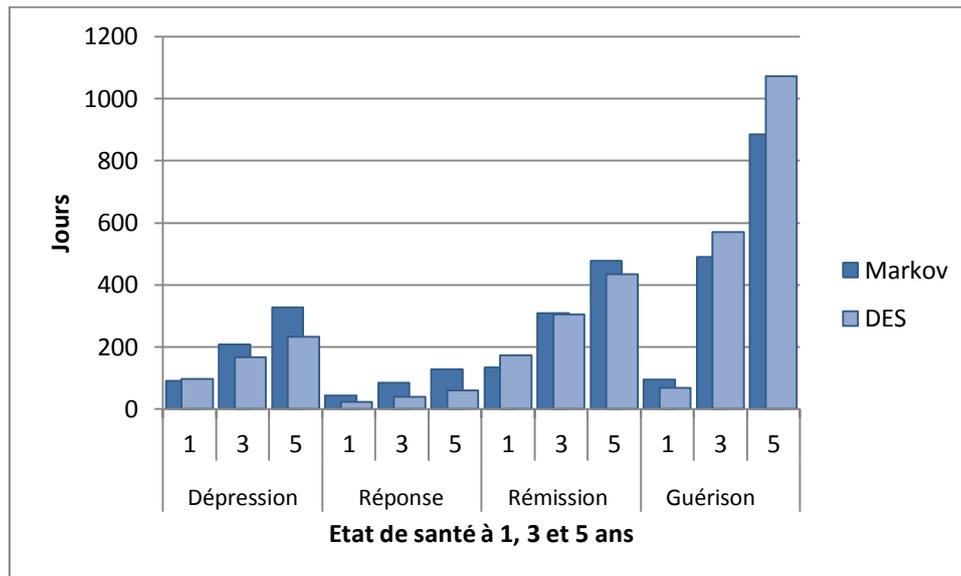
Cela peut s'expliquer par le fait que les patients rechutent d'avantage dans le modèle de Markov. La cohorte devient ainsi plus hétérogène au regard de l'état de santé des patients tandis que ceux de la SED atteignent rapidement des états moins consommateurs de ressources (hospitalisations, pertes de productivité...) et donc moins coûteux (Figure 19).

Dans le modèle de SED, beaucoup de patients atteignent rapidement l'état guérison, ce qui génère des coûts plus faibles, en particulier, moins de coûts d'hospitalisation et de pertes de productivité qui représentent une grande part des dépenses (Tableau 16) :

Tableau 16 Structure des coûts générés par les modèles en dépression à 5 ans

	Modèle de Markov			Simulation d'évènements discrets		
	Stratégie A	Stratégie B	Différentiel	Stratégie A	Stratégie B	Différentiel
Antidépresseurs	1 390 \$	2 340 \$	949,96 \$	1 529 \$	2 651 \$	1 122 \$
Consultations	1 311 \$	1 316 \$	5,07 \$	863 \$	867 \$	4 \$
Hospitalisations	27 594 \$	27 656 \$	62 \$	27 418 \$	27 368 \$	-50 \$
Perte de productivité	14 658 \$	14 758 \$	100 \$	12 394 \$	12 540 \$	146 \$
Coût total	44 952 \$	46 069 \$	1 117 \$	42 204 \$	43 426 \$	1 222 \$

Figure 19 Distribution des états de santé à 1, 3 et 5 ans dans les deux modèles en dépression



Incertitude

Bien que de nombreuses différences existent entre les modèles, leurs résultats principaux sont très proches (Tableau 12). Ces différences peuvent être imputées à des différences dans la structure du parcours des patients dans le modèle, à des différences dans certaines définitions, ainsi qu'aux différences méthodologiques importantes des deux modèles. Le modèle de Markov simule la cohorte de patients entière en lui appliquant des probabilités de transition fixes et en faisant correspondre les coûts et les résultats des traitements à ce parcours « déterministe ». Dans la SED, la simulation à l'échelle des patients est basée sur la génération de nombres aléatoires qui agissent sur les probabilités en introduisant une variabilité interindividuelle dans les caractéristiques des patients, leur réponse aux traitements, l'apparition d'effets secondaires, etc. Cela est à l'origine d'une importante variabilité dans les résultats (Tableau 10), même dans une simulation réalisée sur 1 000 patients pour les événements les plus rares. De fait, l'erreur type (SE) autour des résultats de la SED doit être considérée (

Tableau 17):

Tableau 17 Valeur moyenne et erreur type des résultats principaux à 5 ans produits par la SED sur 1 000 patients

	Stratégie A	Stratégie B	Différentiel
Coût (SE)	42 204 \$ (687,80 \$)	43 426 \$ (702 \$)	1 222 \$ (21 \$)
QALYs (SE)	3,477 (0,018)	3,475 (0,017)	-0.00239 (0.016)

Dans le cas présent, l'incertitude autour des QALYs différentiels ne permet pas de conclure quant à l'efficacité de la stratégie B par rapport à A. Cette variabilité reflète l'hétérogénéité des parcours de soins des patients « en vie réelle » et n'est pas un critère de jugement de la qualité du modèle. Cependant, elle détermine le nombre de patients à simuler dans les analyses réalisées avec ce modèle. Un nombre de patients plus élevé (supérieur à six mille) est requis afin de réduire l'erreur type à 5% des QALYs différentiels ce qui requiert un temps de calcul conséquent.

Impact des hypothèses simplificatrices

La modélisation par SED permet de réduire le nombre et la force des hypothèses simplificatrices par rapport au modèle de Markov. Afin d'évaluer l'impact de ces hypothèses sur les résultats, des simulations ont été réalisées sur 1 000 patients traités avec la stratégie A dans le scénario de comparaison (Tableau 18):

- Les récurrences peuvent être simulées au moyen d'une loi de Weibull intégrant l'impact du nombre d'épisodes précédents sur le risque de récurrence. Les paramètres de la distribution déterminés originellement pour ce modèle ont été utilisés : structure de la population au regard du nombre d'épisodes dépressifs précédents, paramètres de la loi et rapport de risque de récurrence associé au nombre d'épisodes dépressifs.
- L'état « rémission clinique » a été ajouté au modèle de SED. Cet état concerne les patients en rémission (score MADRS inférieur à 12) mais qui souffrent de symptômes résiduels (par exemple, des troubles cognitifs). La résolution de ces symptômes permet aux patients de passer en « rémission complète ». Des efficacités spécifiques au regard de ces symptômes peuvent être définis pour chaque traitement. Afin de déterminer l'impact de cet état, il a été considéré que la moitié des patients répondeurs passent en rémission clinique après une semaine et que 34% de ces patients passent en rémission complète après une semaine supplémentaire.
- Dans la SED, la durée des troubles sexuels peut être simulée pour représenter la variabilité interindividuelle de ce paramètre. La durée générée est ensuite associée à une désutilité pour calculer la quantité de QALYs soustraits au total.
- Dans le modèle de Markov, une probabilité mensuelle d'interruption de traitement est appliquée. Dans la SED, l'interruption de traitement est simulée par la génération d'une durée de traitement. Lorsque cette durée est écoulée, le patient interrompt le traitement et la simulation applique des probabilités réduites de rémission et de souffrir d'effets indésirables. Des durées de traitement extraites de la littérature ont été appliquées dans le modèle.

Tableau 18 Résultats principaux de la SED avec différentes fonctions spécifiques réintroduites dans le scénario de comparaison

	Scénario de Comparaison	+Récurrences	+Rémission Clinique	+Troubles Sexuels	+Durée du Traitement
Coût	42 204 \$	48 741 \$	35 048 \$	33 367 \$	33 886 \$
SE des coûts	688 \$	911 \$	648 \$	630 \$	640 \$
QALYs	3,477	3,403	3,569	3,578	3,571
SE des QALYs	0,018	0,018	0,017	0,018	0,018

Bien que cette comparaison soit perfectible de par la variabilité interne inhérente du modèle, les différences dans les résultats causées par l'introduction de ces fonctions sont plus grandes que l'erreur type qui existe sur ces résultats, démontrant l'influence non négligeable de ces paramètres sur les résultats.

L'approche par SED permet de simuler la dépression des patients de façon plus réaliste, précise et exhaustive que la modélisation de Markov. Cela implique cependant une plus grande difficulté pour remplir le modèle avec des données adaptées : l'addition de ces nouvelles fonctions requiert des données qui peuvent ne pas être disponibles (tel que l'effet spécifique des antidépresseurs sur la durées des troubles sexuels ou les symptômes résiduels).

En autorisant une représentation plus complète de la dépression, cette simulation peut néanmoins inspirer des développements futurs en termes de recueil de données au cours des essais cliniques afin d'alimenter le modèle de nouvelles données et fonctions.

4. Recommandations

La comparaison réalisée entre les deux modèles montre que la méthodologie par SED permet de simuler la dépression de manière plus exhaustive que la modélisation de Markov, au prix d'une plus grande complexité, de durées de simulation supérieures et d'une complexité accrue qui peut rendre le modèle difficile à appréhender, valider et utiliser. Le modèle de Markov en dépression est susceptible de fournir des résultats comparables sous réserve que certaines hypothèses simplificatrices soient faites. Bien que ce modèle soit complexe (nombreux états différents et probabilités de transition associées), la théorie qui sous-tend sa méthodologie reste simple.

Ces résultats en tête, la conception d'une SED dans un contexte académique paraît cohérente. Les modèles de Markov sont plus appropriés à une utilisation commerciale dans laquelle la modélisation est basée sur les données collectées pendant les phases de développement clinique du produit. Au contraire, un modèle visant l'exhaustivité doit pouvoir intégrer tous les aspects de la maladie ayant un impact démontré sur les résultats du traitement. Dans cette perspective, l'intégration de nouvelles fonctions permettraient d'améliorer la SED :

- Des degrés de sévérité de la dépression, associés à des valeurs d'utilité différentes, pourraient être distingués dans la simulation. La sévérité des épisodes dépressifs consécutifs à une rechute pouvant d'ailleurs être différente de celle de l'épisode initial.
- L'intégration de l'hospitalisation des patients en tant qu'option thérapeutique serait pertinente et permettrait de simuler plus fidèlement cet aspect important de la prise en charge des patients dépressifs, tant du point de vue thérapeutique qu'économique.
- L'observance et l'adhérence des patients au traitement est un paramètre crucial dans le traitement de la dépression, mentionné dans les recommandations relatives à son traitement.[52;53] Il a été montré que l'adhérence détermine partiellement les résultats du traitement.[121-123] Bien que l'observance soit implémentée dans le modèle par la simulation d'une durée de traitement avant interruption de celui-ci par le patient, l'observance du traitement, en termes de respect de ses modalités, ne l'est pas. La mauvaise observance du traitement est un problème bien documenté chez les patients dépressifs, susceptible d'impacter le succès de la prise en charge thérapeutique. La majorité des données utilisées dans les modèles étant issues d'essais cliniques réalisés dans des conditions qui tendent à biaiser les résultats au regard de l'observance, les données utilisées risquent de surestimer l'efficacité des traitements. On pourrait cependant considérer l'observance comme un paramètre définissable selon une échelle allant de 1, pour une observance rigoureuse du traitement et de ses conditions de prise, à 0 pour l'interruption ou la non-prise du traitement. Dans l'état actuel de la SED, cette variable est binaire mais on peut envisager de la rendre continue afin d'intégrer ce paramètre de façon plus réaliste.
- Les interventions psychothérapeutiques sont couramment recommandées dans la prise en charge de la dépression modérée à sévère aux côtés des antidépresseurs.[52;53] En particulier, la thérapie cognitive-comportementale est particulièrement indiquée combinée aux antidépresseurs. Ce type de thérapie favorise l'adhérence et l'observance au traitement, et la combinaison des deux types d'interventions a démontré une efficacité supérieure à la seule pharmacothérapie antidépressive.[53;124] Bien que le modèle de SED ait été d'abord développé afin d'évaluer les médicaments antidépresseurs, le rôle de la psychothérapie ne peut pas être ignoré. Il est déjà possible d'implémenter facilement ce type de thérapie seul ou en combinaison avec les antidépresseurs dans une ligne de traitement. Il est aussi

possible d'implémenter l'addition de la psychothérapie au traitement médicamenteux. Cependant l'addition d'une telle fonction à-part des autres lignes de traitement constituerait un ajout majeur au modèle.

- Egalement, de nombreuses interventions et leurs conséquences propres en termes d'efficacité et d'effets indésirables, telles que l'électroconvulsivothérapie ou la stimulation magnétique transcranienne, pourraient être ajoutées au modèle. D'autres effets indésirables pourraient aussi être ajoutés à la SED : à titre d'exemple le modèle de Markov est plus exhaustif dans ce domaine et intègre neuf effets secondaires de court terme (nausée, vomissements, céphalées, diarrhées, sècheresse buccale, vertiges, constipation, fatigue, somnolence) et trois de long terme (insomnies, prise de poids et troubles sexuels).
- Bien qu'ils constituent un problème majeur pour les patients, les problèmes de sevrage aux traitements antidépresseurs n'ont été intégrés dans aucun modèle en dépression étudiés durant ce travail de recherche. Il serait intéressant d'intégrer ce paramètre dans les modèles en évaluant le nombre de patients affectés par ce syndrome et ses conséquences sur la qualité de vie des patients et sur leur comportement. Les syndromes de sevrage peuvent également avoir un important impact sociétal et la comparaison des antidépresseurs en tenant compte de ce paramètre pourrait produire des résultats intéressants du point de vue des instances de décision en santé.
- De nombreuses comorbidités de la dépression existent : insomnies, anxiété, toxicomanies, diabète, développement de cancers. Aucune n'est considérée dans le modèle. Bien qu'il soit trop complexe d'intégrer toutes les comorbidités dans un même modèle, il est important d'en tenir compte lorsque les différents traitements ont des effets singuliers sur celles-ci ou lorsque les comorbidités impactent l'efficacité ou la sécurité des traitements.

5. Conclusion

Les syndromes dépressifs majeurs constituent une maladie chronique et récurrente complexe. Leur définition, leur diagnostic et leur évaluation sont confrontés à la subjectivité des personnes qui en souffrent et qui les traitent. Des intérêts privés et publics importants sont concernés par la dépression : les médicaments antidépresseurs constituent un marché très important pour les laboratoires pharmaceutiques. De nombreux *blockbusters* ont émergé dans cette indication dont beaucoup ont vu leurs brevets expirés.

Les nouvelles interventions doivent donc être évaluées à la lumière de leur efficacité clinique et de l'opportunité qu'elles représentent pour les patients, les financeurs du système de santé, les organismes de protection sociale, les structures de soins et professionnels de santé, jusqu'à la société dans son ensemble. La complexité de la pathologie et de son traitement amplifie l'intérêt du recours à l'analyse de décision et aux études médico-économiques dans le but d'anticiper les effets en termes de santé et de dépenses induits par l'introduction de telles interventions dans le système de santé.

La nature chronique et récurrente de la dépression rend sa modélisation au moyen d'arbres de décision inappropriée. Les modèles de Markov possèdent également des limites que la SED permet de dépasser. Cependant, cette méthodologie de modélisation est plus complexe techniquement et consommatrice en temps et en ressources. Aussi les décideurs peuvent-ils préférer la méthodologie Markovienne, plus évidente et accessible.

Tout cela pose la question de la modélisation de la dépression et des maladies mentales dont la connaissance des implications en termes de qualité de vie est limitée et dont l'évaluation des traitements est complexe. La modélisation ne constituant qu'une part de l'évaluation des technologies de santé, des modèles plus simples peuvent être préférés aux approches plus exhaustives et plus réalistes. Cependant dans un effort de compréhension de la pathologie et de ses traitements les modèles complexes peuvent présenter un intérêt considérable.

Bibliographie

- (1) Marina Marcus. Depression: a global public health concern. WHO Department of Mental Health and Substance Abuse, editor. 2012. 23-5-2013.
- (2) Sadock VA, Sadock BJ, Kaplan HI. Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry: behavioral sciences/clinical psychiatry. 2003.
- (3) Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Fourth Edition, Text Revision: DSM-IV-TR. American Psychiatric Publishing; 2000.
- (4) Pintor L, Gasto C, Navarro V, Torres X, Fananas L. Relapse of major depression after complete and partial remission during a 2-year follow-up. *J Affect Disord* 2003 Feb;73(3):237-44.
- (5) Solomon DA, Keller MB, Leon AC, Mueller TI, Lavori PW, Shea MT, et al. Multiple recurrences of major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2000 Feb;157(2):229-33.
- (6) Fava GA, Park SK, Sonino N. Treatment of recurrent depression. *Expert Rev Neurother* 2006 Nov;6(11):1735-40.
- (7) Judd LL, Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ, Endicott J, Coryell W, et al. A prospective 12-year study of subsyndromal and syndromal depressive symptoms in unipolar major depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1998 Aug;55(8):694-700.
- (8) Andrade L, Caraveo-Anduaga JJ, Berglund P, Bijl RV, De GR, Vollebergh W, et al. The epidemiology of major depressive episodes: results from the International Consortium of Psychiatric Epidemiology (ICPE) Surveys. *Int J Methods Psychiatr Res* 2003;12(1):3-21.
- (9) Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 2003 Jun 18;289(23):3095-105.
- (10) Juhasz G, Eszlari N, Pap D, Gonda X. Cultural differences in the development and characteristics of depression. *Neuropsychopharmacol Hung* 2012 Dec;14(4):259-65.
- (11) Annick Le Pape TL. Prévalence et prise en charge médicale de la dépression - France 1996-1997. 1999.
- (12) Depression. National Institute of Mental Health; 2008.
- (13) Dale J. SEMG. Do psychiatrists perform appropriate physical investigations for their patients? A review of current practices in a general psychiatric inpatient and outpatient setting. *Journal of Mental Health* 2008;17(3):293-8.
- (14) World Health Organisation. ICD-10 Classifications of Mental and Behavioural Disorder: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. Geneva: World Health Organisation; 2010.
- (15) Food and Drugs Administration. Description of the Hamilton Depression Rating Scale (HAMD) and the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS). 2006
- (16) Holma KM, Holma IA, Melartin TK, Rytsala HJ, Isometsa ET. Long-term outcome of major depressive disorder in psychiatric patients is variable. *J Clin Psychiatry* 2008 Feb;69(2):196-205.
- (17) Rush AJ. The varied clinical presentations of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2007;68 Suppl 8:4-10.

- (18) Alboni P, Favaron E, Paparella N, Sciammarella M, Pedaci M. Is there an association between depression and cardiovascular mortality or sudden death? *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2008 Apr;9(4):356-62.
- (19) Phillips AC, Batty GD, Gale CR, Deary IJ, Osborn D, MacIntyre K, et al. Generalized anxiety disorder, major depressive disorder, and their comorbidity as predictors of all-cause and cardiovascular mortality: the Vietnam experience study. *Psychosom Med* 2009 May;71(4):395-403.
- (20) WHO. *The World Health Report 2001. Mental Health: New Understanding, New Hope.* 2001.
- (21) Osby U, Brandt L, Correia N, Ekblom A, Sparen P. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. *Arch Gen Psychiatry* 2001 Sep;58(9):844-50.
- (22) Havelka M, Lucanin JD, Lucanin D. Biopsychosocial model--the integrated approach to health and disease. *Coll Antropol* 2009 Mar;33(1):303-10.
- (23) Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003 Jul 18;301(5631):386-9.
- (24) Haefl GJ, Getchell M, Kuposov RA, Yrigollen CM, Deyoung CG, Klinteberg BA, et al. Association between polymorphisms in the dopamine transporter gene and depression: evidence for a gene-environment interaction in a sample of juvenile detainees. *Psychol Sci* 2008 Jan;19(1):62-9.
- (25) Slavich G.M. *Deconstructing Depression: A Diathesis-Stress Perspective.* *Observer* 2004;17(9).
- (26) Hirschfeld RM. History and evolution of the monoamine hypothesis of depression. *J Clin Psychiatry* 2000;61 Suppl 6:4-6.
- (27) Gelenberg AJ, Chesen CL. How fast are antidepressants? *J Clin Psychiatry* 2000 Oct;61(10):712-21.
- (28) Katz MM, Tekell JL, Bowden CL, Brannan S, Houston JP, Berman N, et al. Onset and early behavioral effects of pharmacologically different antidepressants and placebo in depression. *Neuropsychopharmacology* 2004 Mar;29(3):566-79.
- (29) Charney DS, Menkes DB, Heninger GR. Receptor sensitivity and the mechanism of action of antidepressant treatment. Implications for the etiology and therapy of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1981 Oct;38(10):1160-80.
- (30) Carlson N. *Physiology of behavior.* 11 ed. 2013.
- (31) Matthews PR, Harrison PJ. A morphometric, immunohistochemical, and in situ hybridization study of the dorsal raphe nucleus in major depression, bipolar disorder, schizophrenia, and suicide. *J Affect Disord* 2012 Mar;137(1-3):125-34.
- (32) Pittenger C, Duman RS. Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacology* 2008 Jan;33(1):88-109.
- (33) Verna Benner Carson. *Mental Health Nursing: The Nurse-Patient Journey.* 2nd revised ed. 1999.
- (34) Lullman H., Mohr K., Hein L. *Atlas de poche de pharmacologie.* 4 ed. 2010.

- (35) Healy D. The three faces of the antidepressants: a critical commentary on the clinical-economic context of diagnosis. *J Nerv Ment Dis* 1999 Mar;187(3):174-80.
- (36) Laura Stephenson. *Depression Pipeline*. 2012.
- (37) Warden D, Rush AJ, Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR. The STAR*D Project results: a comprehensive review of findings. *Curr Psychiatry Rep* 2007 Dec;9(6):449-59.
- (38) Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L, et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry* 2006 Jan;163(1):28-40.
- (39) Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Stewart JW, Nierenberg AA, Thase ME, et al. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 2006 Mar 23;354(12):1231-42.
- (40) Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006 Nov;163(11):1905-17.
- (41) Fournier JC, DeRubeis RJ, Hollon SD, Dimidjian S, Amsterdam JD, Shelton RC, et al. Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis. *JAMA* 2010 Jan 6;303(1):47-53.
- (42) Zarifian E. *Mission générale concernant la prescription et l'utilisation des médicaments psychotropes en France*. 1996.
- (43) Healy D, Herxheimer A, Menkes DB. Antidepressants and violence: problems at the interface of medicine and law. *PLoS Med* 2006 Sep;3(9):e372.
- (44) Cristina Odone. *Legal drugs are ruining more people's lives than illegal drugs*. 2012.
- (45) Renoir T. Selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant treatment discontinuation syndrome: a review of the clinical evidence and the possible mechanisms involved. *Front Pharmacol* 2013;4:45.
- (46) Charles Medawar AH. *Medicines out of Control? Antidepressants and the Conspiracy of Goodwill*. Aksant Academy Publishers; 2004.
- (47) St-Onge JC. *Tous fous ? L'influence de l'industrie pharmaceutique sur la psychiatrie*. Montréal: DG Diffusion; 2013.
- (48) Parker G. Is depression overdiagnosed? Yes. *BMJ* 2007 Aug 18;335(7615):328.
- (49) Hickie I. Is depression overdiagnosed? No. *BMJ* 2007 Aug 18;335(7615):329.
- (50) Doka K. Grief and the DSM: A Brief Q&A. 2013. *Huffington Post*.
- (51) Maj M. Bereavement-related depression in the DSM-5 and ICD-11. *World Psychiatry* 2012 Feb;11(1):1-2.
- (52) A.Gelenberg MD, .Freeman MD, .Markowitz MD, J.Rosenbaum, M.Thase, M.Trivedi, et al. American Psychiatric Association (APA) Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. 2010.
- (53) National Institute for Health and Care Excellence (NICE) *Depression in adults*. 2009.
- (54) Davidson JR. Major depressive disorder treatment guidelines in America and Europe. *J Clin Psychiatry* 2010;71 Suppl E1:e04.

- (55) Bauer M, Whybrow PC, Angst J, Versiani M, Moller HJ. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders. *World J Biol Psychiatry* 2002 Jan;3(1):5-43.
- (56) Kennedy SH, Lam RW, Parikh SV, Patten SB, Ravindran AV. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. *J Affect Disord* 2009 Oct;117 Suppl 1:S1-S2.
- (57) Anderson IM, Ferrier IN, Baldwin RC, Cowen PJ, Howard L, Lewis G, et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol* 2008 Jun;22(4):343-96.
- (58) Suehs BT, Argo TR, Bendele SD, Crismon ML, Trivedi MH, Kurian B. Texas Medication Algorithm Project Procedural Manual: Major Depressive Disorder Algorithms. 2008. Texas department of state health services.
- (59) Lepine JP, Briley M. The increasing burden of depression. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2011;7(Suppl 1):3-7.
- (60) Greenberg PE, Kessler RC, Birnbaum HG, Leong SA, Lowe SW, Berglund PA, et al. The economic burden of depression in the United States: how did it change between 1990 and 2000? *J Clin Psychiatry* 2003 Dec;64(12):1465-75.
- (61) Greenberg PE, Birnbaum H. The workplace burden of depression: underlying causes, recent empirical findings, and future directions. *TEN* 2000;2(6):37-40.
- (62) Kessler RC, Foster CL, Saunders WB, Stang PE. Social consequences of psychiatric disorders, I: Educational attainment. *Am J Psychiatry* 1995 Jul;152(7):1026-32.
- (63) Kessler RC, Berglund PA, Foster CL, Saunders WB, Stang PE, Walters EE. Social consequences of psychiatric disorders, II: Teenage parenthood. *Am J Psychiatry* 1997 Oct;154(10):1405-11.
- (64) Kessler RC, Walters EE, Forthofer MS. The social consequences of psychiatric disorders, III: probability of marital stability. *Am J Psychiatry* 1998 Aug;155(8):1092-6.
- (65) McCrone P, Dhanasiri S, Patel A, Knapp M, Lawton-Smith S. *Paying the price: The cost of mental health care in England to 2026*. London: 2008.
- (66) Sorenson C, Drummond M, Bhuiyan KB. Medical technology as a key driver of rising health expenditure: disentangling the relationship. *Clinicoecon Outcomes Res* 2013;5:223-34.
- (67) Morgan D, Astolfi R. *Health Spending Growth at Zero: Which Countries, Which Sectors Are Most Affected?* OECD Health Working Papers 2013;60.
- (68) National Institute for Health & Care Excellence (NICE). *Guide to the methods of technology appraisal*. 2013.
- (69) Haute Autorité de Santé (HAS). *Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS*. 2011.
- (70) Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). *Belgian guidelines for economic evaluations and budget impact analyses: second edition*. 2012.
- (71) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *General Methods for the Assessment of the Relation of Benefits to Costs*. 2009.

- (72) Tan-Torres Edejer T, Baltussen R, Adam T, Hutubessy R, Acharya A, Evans D.B, et al. Making choices in health: WHO guide to cost-effectiveness analysis. 2003.
- (73) Weinstein MC, Stason WB. Foundations of cost-effectiveness analysis for health and medical practices. *N Engl J Med* 1977 Mar 31;296(13):716-21.
- (74) Raiffa H. Decision Analysis: Introductory Lectures on Choices Under Uncertainty. 1968.
- (75) Hunink M, Glasziou P, Siegel J, Weeks J, Pliskin J, Elstein A, et al. Decision Making in Health and Medicine: Integrating Evidence and Values. 2001.
- (76) Gray A, Clarke P, Wolstenholme J, Wordsworth S. Applied methods of cost-effectiveness analysis in health care. Oxford University Press; 2011.
- (77) Kind P, Lafata JE, Matuszewski K, Raisch D. The use of QALYs in clinical and patient decision-making: issues and prospects. *Value Health* 2009 Mar;12 Suppl 1:S27-S30.
- (78) Torrance GW. Toward a utility theory foundation for health status index models. *Health Serv Res* 1976;11(4):349-69.
- (79) Schlender M. Measures of efficiency in healthcare: QALMs about QALYs? *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes* 2010;104(3):214-26.
- (80) Johannesson M, O'Connor RM. Cost-utility analysis from a societal perspective. *Health Policy* 1997 Mar;39(3):241-53.
- (81) Neumann PJ, Weinstein MC. Legislating against use of cost-effectiveness information. *N Engl J Med* 2010 Oct 14;363(16):1495-7.
- (82) The Patient Protection and Affordable Care Act, The Patient Protection and Affordable Care Act, (2010).
- (83) Drummond M., McGuire A. Economic evaluation in health care - Merging theory with practice. Oxford university press; 2001.
- (84) Institute of Medicine. Assessment of Diagnostic Technology in Health Care. Rationale, Methods, Problems, and Directions. Washington, DC: National Academy Press; 1989.
- (85) Caro JJ. Pharmacoeconomic analyses using discrete event simulation. *Pharmacoeconomics* 2005;23(4):323-32.
- (86) Karnon J. Alternative decision modelling techniques for the evaluation of health care technologies: Markov processes versus discrete event simulation. *Health Econ* 2003 Oct;12(10):837-48.
- (87) Haji Ali AH, Karnon J, Gray J. A critical review of model-based economic studies of depression: modelling techniques, model structure and data sources. *Pharmacoeconomics* 2012 Jun 1;30(6):461-82.
- (88) Karnon J, Brown J. Selecting a decision model for economic evaluation: a case study and review. *Health Care Manag Sci* 1998 Oct;1(2):133-40.
- (89) Le LA, Despiegel N, Francois C, Duru G. Can discrete event simulation be of use in modelling major depression? *Cost Eff Resour Alloc* 2006;4:19.
- (90) Einarson TR, Arikian S, Sweeney S, Doyle J. A model to evaluate the cost-effectiveness of oral therapies in the management of patients with major depressive disorders. *Clin Ther* 1995 Jan;17(1):136-53.

- (91) Kulp W, von der Schulenburg JM, Greiner W. Cost-effectiveness of outpatient treatment in depressive patients with escitalopram in Germany. *Eur J Health Econ* 2005 Dec;6(4):317-21.
- (92) Hemels ME, Kasper S, Walter E, Einarson TR. Cost-effectiveness analysis of escitalopram: a new SSRI in the first-line treatment of major depressive disorder in Austria. *Curr Med Res Opin* 2004 Jun;20(6):869-78.
- (93) Demyttenaere K, Hemels ME, Hudry J, Annemans L. A cost-effectiveness model of escitalopram, citalopram, and venlafaxine as first-line treatment for major depressive disorder in Belgium. *Clin Ther* 2005 Jan;27(1):111-24.
- (94) Sorensen J, Stage KB, Damsbo N, Le LA, Hemels ME. A Danish cost-effectiveness model of escitalopram in comparison with citalopram and venlafaxine as first-line treatments for major depressive disorder in primary care. *Nord J Psychiatry* 2007;61(2):100-8.
- (95) Wade AG, Toumi I, Hemels ME. A probabilistic cost-effectiveness analysis of escitalopram, generic citalopram and venlafaxine as a first-line treatment of major depressive disorder in the UK. *Curr Med Res Opin* 2005 Apr;21(4):631-42.
- (96) Armstrong EP, Malone DC, Erder MH. A Markov cost-utility analysis of escitalopram and duloxetine for the treatment of major depressive disorder. *Curr Med Res Opin* 2008 Apr;24(4):1115-21.
- (97) Sobocki P, Ekman M, Ovanfors A, Khandker R, Jonsson B. The cost-utility of maintenance treatment with venlafaxine in patients with recurrent major depressive disorder. *Int J Clin Pract* 2008 Apr;62(4):623-32.
- (98) Sobocki P, Ekman M, Agren H, Jonsson B, Rehnberg C. Model to assess the cost-effectiveness of new treatments for depression. *Int J Technol Assess Health Care* 2006;22(4):469-77.
- (99) Sobocki P, Ekman M, Agren H, Runeson B, Jonsson B. The mission is remission: health economic consequences of achieving full remission with antidepressant treatment for depression. *Int J Clin Pract* 2006 Jul;60(7):791-8.
- (100) Simpson KN, Welch MJ, Kozel FA, Demitrack MA, Nahas Z. Cost-effectiveness of transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depression: a health economics analysis. *Adv Ther* 2009 Mar;26(3):346-68.
- (101) Sullivan PW, Valuck R, Saseen J, MacFall HM. A comparison of the direct costs and cost effectiveness of serotonin reuptake inhibitors and associated adverse drug reactions. *CNS Drugs* 2004;18(13):911-32.
- (102) Armstrong EP, Skrepnek GH, Haim EM. Cost-utility comparison of escitalopram and sertraline in the treatment of major depressive disorder. *Curr Med Res Opin* 2007 Feb;23(2):251-8.
- (103) Nuijten MJ. Assessment of clinical guidelines for continuation treatment in major depression. *Value Health* 2001 Jul;4(4):281-94.
- (104) Wade AG, Toumi I, Hemels ME. A pharmacoeconomic evaluation of escitalopram versus citalopram in the treatment of severe depression in the United Kingdom. *Clin Ther* 2005 Apr;27(4):486-96.
- (105) Revicki DA, Wood M. Patient-assigned health state utilities for depression-related outcomes: differences by depression severity and antidepressant medications. *J Affect Disord* 1998 Feb;48(1):25-36.

- (106) Hardeveld F, Spijker J, De GR, Nolen WA, Beekman AT. Prevalence and predictors of recurrence of major depressive disorder in the adult population. *Acta Psychiatr Scand* 2010 Sep;122(3):184-91.
- (107) Aziz M, Mehringer AM, Mozurkewich E, Razik GN. Cost-utility of 2 maintenance treatments for older adults with depression who responded to a course of electroconvulsive therapy: results from a decision analytic model. *Can J Psychiatry* 2005 Jun;50(7):389-97.
- (108) Trivedi MH, Wan GJ, Mallick R, Chen J, Casciano R, Geissler EC, et al. Cost and effectiveness of venlafaxine extended-release and selective serotonin reuptake inhibitors in the acute phase of outpatient treatment for major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2004 Oct;24(5):497-506.
- (109) Benedict A, Arellano J, De CE, Baird J. Economic evaluation of duloxetine versus serotonin selective reuptake inhibitors and venlafaxine XR in treating major depressive disorder in Scotland. *J Affect Disord* 2010 Jan;120(1-3):94-104.
- (110) Haji Ali AH, Karnon J, Gray J. A proposed model for economic evaluations of major depressive disorder. *Eur J Health Econ* 2012 Aug;13(4):501-10.
- (111) The AMCP format for formulary submissions version 3.0. *J Manag Care Pharm* 2010 Jan;16(1 Suppl A):1-30.
- (112) Hu XH, Bull SA, Hunkeler EM, Ming E, Lee JY, Fireman B, et al. Incidence and duration of side effects and those rated as bothersome with selective serotonin reuptake inhibitor treatment for depression: patient report versus physician estimate. *J Clin Psychiatry* 2004 Jul;65(7):959-65.
- (113) Mueller TI, Leon AC, Keller MB, Solomon DA, Endicott J, Coryell W, et al. Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. *Am J Psychiatry* 1999 Jul;156(7):1000-6.
- (114) Burcusa SL, Iacono WG. Risk for recurrence in depression. *Clin Psychol Rev* 2007 Dec;27(8):959-85.
- (115) Eddy DM, Schlessinger L. Archimedes: a trial-validated model of diabetes. *Diabetes Care* 2003 Nov;26(11):3093-101.
- (116) Henderson R. Analysis of Multivariate Survival Data. *Statist Med* 2001;20(16):2533-43.
- (117) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Working Paper Modelling. 2009.
- (118) Griffin S, Claxton K, Hawkins N, Sculpher M. Probabilistic analysis and computationally expensive models: Necessary and required? *Value Health* 2006 Jul;9(4):244-52.
- (119) Cipriani A, Purgato M, Furukawa TA, Trespidi C, Imperadore G, Signoretti A, et al. Citalopram versus other anti-depressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;7:CD006534.
- (120) Sapin C, Fantino B, Nowicki ML, Kind P. Usefulness of EQ-5D in assessing health status in primary care patients with major depressive disorder. *Health Qual Life Outcomes* 2004 May 5;2:20.

- (121) Lingam R, Scott J. Treatment non-adherence in affective disorders. *Acta Psychiatr Scand* 2002 Mar;105(3):164-72.
- (122) Lopez-Torres J, Parraga I, Del Campo JM, Villena A. Follow up of patients who start treatment with antidepressants: treatment satisfaction, treatment compliance, efficacy and safety. *BMC Psychiatry* 2013;13:65.
- (123) Carvajal C. Poor response to treatment: beyond medication. *Dialogues Clin Neurosci* 2004 Mar;6(1):93-103.
- (124) Keller MB, McCullough JP, Klein DN, Arnow B, Dunner DL, Gelenberg AJ, et al. A comparison of nefazodone, the cognitive behavioral-analysis system of psychotherapy, and their combination for the treatment of chronic depression. *N Engl J Med* 2000 May 18;342(20):1462-70.
- (125) Brown MC, Nimmerrichter AA, Guest JF. Cost-effectiveness of mirtazapine compared to amitriptyline and fluoxetine in the treatment of moderate and severe depression in Austria. *Eur Psychiatry* 1999 Jul;14(4):230-44.
- (126) Dardennes R, Berdeaux G, Lafuma A, Fagnani F. Comparison of the cost-effectiveness of milnacipran (a SNRI) with TCAs and SSRIs: a modeling approach. *Eur Psychiatry* 1999 Jun;14(3):152-62.
- (127) Doyle JJ, Casciano J, Arikian S, Tarride JE, Gonzalez MA, Casciano R. A multinational pharmacoeconomic evaluation of acute major depressive disorder (MDD): a comparison of cost-effectiveness between venlafaxine, SSRIs and TCAs. *Value Health* 2001 Jan;4(1):16-31.
- (128) Kozel FA, George MS, Simpson KN. Decision analysis of the cost-effectiveness of repetitive transcranial magnetic stimulation versus electroconvulsive therapy for treatment of nonpsychotic severe depression. *CNS Spectr* 2004 Jun;9(6):476-82.
- (129) Lenox-Smith A, Conway P, Knight C. Cost effectiveness of representatives of three classes of antidepressants used in major depression in the UK. *Pharmacoeconomics* 2004;22(5):311-9.
- (130) Machado M, Iskedjian M, Ruiz IA, Einarson TR. The economic impact of introducing serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors into the Brazilian national drug formulary: cost-effectiveness and budget-impact analyses. *Pharmacoeconomics* 2007;25(11):979-90.
- (131) Machado M, Lopera MM, Diaz-Rojas J, Jaramillo LE, Einarson TR. Pharmacoeconomics of antidepressants in moderate-to-severe depressive disorder in Colombia. *Rev Panam Salud Publica* 2008 Oct;24(4):233-9.
- (132) Nuijten MJ, Hardens M, Souetre E. A Markov process analysis comparing the cost effectiveness of maintenance therapy with citalopram versus standard therapy in major depression. *Pharmacoeconomics* 1995 Aug;8(2):159-68.
- (133) Nuijten M, Hadjadjeba L, Evans C, van den Berg J. Cost effectiveness of fluvoxamine in the treatment of recurrent depression in France. *Pharmacoeconomics* 1998 Oct;14(4):433-45.
- (134) Perlis RH, Patrick A, Smoller JW, Wang PS. When is pharmacogenetic testing for antidepressant response ready for the clinic? A cost-effectiveness analysis based on data from the STAR*D study. *Neuropsychopharmacology* 2009 Sep;34(10):2227-36.

(135) van BM, Vis PM, Einarson TR. Cost effectiveness of duloxetine compared with venlafaxine-XR in the treatment of major depressive disorder. *Curr Med Res Opin* 2005 Aug;21(8):1271-9.

(136) Xie F, Despiegel N, Danchenko N, Hansen K. Cost effectiveness analysis of escitalopram compared to venlafaxine and fluvoxamine in treatment of major depressive disorder. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice* 2009;13(1):59-69.

Annexes

Annexe 1 Informations générales sur les modèles retenus dans la recherche documentaire

Premier Auteur	Revue	Pays	Année
Armstrong[102]	Curr Med Res Opin	U.S.A.	2008
Armstrong[96]	Curr Med Res Opin	U.S.A.	2007
Aziz[107]	Can J Psychiatry	Canada	2005
Benedict[109]	J Affect Disord	Ecosse	2010
Brown[125]	Eur Psychiatry	France	2000
Dardennes[126]	Eur Psychiatry	France	1999
Demyttenaere[93]	Clinical Therapeutics	Belgique	2005
Doyle[127]	Value Health	Multinational	2001
Einarson[90]	Clinical Therapeutics	U.S.A.	1995
Hemels[92]	Curr Med Res Opin	Autriche	2004
Kozel[128]	CNS Spectr	U.S.A.	2004
Kulp[91]	Eur J Health Econ.	Allemagne	2005
Lenox[129]	Pharmacoeconomics	Royaume Uni	2004
Machado[130]	Pharmacoeconomics	Brésil	2007
Machado[131]	Pan American Journal of Public Health	Colombie	2008
Nuijten[103]	Value Health	Pays-Bas	2001
Nuijten[132]	Pharmacoeconomics	Allemagne	1995
Nuijten[133]	Pharmacoeconomics	France	1998
Perlis[134]	Neuropsychopharmacology	U.S.A.	2009
Simpson[100]	Adv Ther	U.S.A.	2009
Sobocki[98]	Int J Technol Assess Health Care	Suède	2006
Sobocki[97]	Int J Clin Pract	Suède	2008
Sorensen[94]	Nord J Psychiatry	Danemark	2007
Sullivan[101]	CNS Drugs	U.S.A.	2004
Trivedi[108]	J Clin Psychopharmacology	U.S.A.	2004
Van Baardewijk[135]	Curr Med Res Opin	Canada	2005
Wade[104]	Clin Ther	Royaume Uni	2005
Wade[95]	Curr Med Res Opin	Royaume Uni	2005
Xie[136]	Int J Psychiatry Clin Pract.	Singapour	2009

Annexe 2 Informations générales sur les arbres de décision retenus dans la revue de littérature

Premier auteur	Comparaison	Horizon Temporel	Perspective	Résultat d'Efficacité	Types de coûts
Hemels (2004) [92]	ESC /CIT	6 mois	Sécurité sociale et société Autrichienne	Rémission	Directs
Demyttenaere (2005)[93]	ESC /CIT /VLF	6 mois	Sécurité sociale et société Belge	Rémission	Directs
Machado (2007)[130]	ISRS/IRSN/TCA	6 mois	Gouvernement Brésilien	Rémission	Directs
Van Baardewijk (2005)[135]	DUL/VLF	6 mois	Système de Santé et société Ontarienne	Rémission	Directs et Indirects
Machado (2008)[131]	VLF/FVX/AMI	6 mois	Gouvernement/Payeur	Rémission	Directs
Trivedi (2004)[108]	VLF-LP/ISRS	2 mois	Assureur/Employeur U.S.A.	Jours sans symptômes/ QALYs	Directs et Indirects
Sorensen (2007)[94]	ESC/CIT/VLF	6 mois	Système de Santé/Société	Rémission	Directs et Indirects
Brown (2000)[125]	MIR/FLU	6 mois	Fond de Sécurité sociale	Rémission	Directs et Indirects
Dardennes (1999)[126]	MIL/TCA/ISRS	6 mois	Sécurité sociale	Rémission	Directs
Doyle (2001)[127]	VLF/ISRS/TCA	6 mois	Assureur U.S.A.	Rémission/Jours sans symptômes	Directs
Xie (2009)[136]	ESC/VLF/FVX	6 mois	Sociétale	Rémission	Directs et Indirects
Lenox (2004)[129]	ISRS/IRSN(VLF)/TCA	6 mois	Sociétale	Rémission/Jours sans symptômes	Directs
Wade (2005)[104]	ESC/CIT	6 mois	Sociétale/Système de Santé	Rémission	Directs et Indirects
Wade (2005)[95]	ESC/CIT/VLF	6 mois	Sociétale/Système de Santé	Rémission	Directs et Indirects
Armstrong (2007)[102]	ESC/SER	6 mois	Assureur U.S.A.	QALYs	Directs
Einarson (1995)[90]	ISRS/ TCA	1 an	Payeur	Rémission/Jours sans symptômes	Directs
Sullivan (2004)[101]	CIT/ESC/FLU/ PAR/PAR-LP/ SER/VLF/VLF-LP	6 mois	Assureur U.S.A.	QALYs	Directs

ESC: escitalopram, CIT: citalopram, VLF: venlafaxine, ISRS: Inhibiteurs Sélectifs de la Sérotonine, IRSN: Inhibiteurs de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, TCA: Antidépresseurs tricycliques, DUL: duloxetine, FVX: fluvoxamine, AMI: amitriptyline, MIR: mirtazapine, FLU: fluoxetine, MIL: milnacipran, SER: sertraline, PAR: paroxetine, LP : libération prolongée

Annexe 3 Informations générales sur les modèles de Markov retenus dans la revue de littérature

Premier auteur	Comparaison	Horizon Temporel	Perspective	Résultat d'Efficacité	Types de coûts
Nuijten (1998)[133]	FVX/TCA	18 mois	Payeur/Société	Jours sans symptômes	Directs et Indirects
Kulp (2005)[91]	ESC/VLF	10 semaines	Sociétale	Réponse	Directs
Kozel (2004)[128]	ECT/rTMS/rTMS puis ECT	1 an	Sociétale	QALYs	Coûts de traitement
Nuijten (1995)[132]	CIT/thérapie standard	1 an	Assurance maladie Allemande	Jours sans symptômes	Directs et Indirects
Nuijten (2001)[103]	Recommandations cliniques Néerlandaises	8 mois	Payeur/Sociétale	Jours sans symptômes/QALYs	Directs et Indirects
Benedict (2010)[109]	DUL/ISRS/VLF	1 an	Système de santé Ecosais	QALYs	Directs
Aziz (2005)[107]	MPT/ MECT	Mort de tous les patients	Sociétale	QALYs	Directs et Indirects
Sobocki (2006)[98]	Soins standard vs. Nouveau traitement	6 mois à 5 ans	Sociétale	QALYs	Directs et Indirects
Sobocki (2008)[97]	VLF/Placebo	2 ans	Payeur/Sociétale	QALYs	Directs et Indirects
Armstrong (2008)[96]	ESC/DUL	1 an	Payeur	QALYs	Directs
Perlis (2009)[134]	CIT/BUP/Test génétique	3 ans	Sociétale	QALYs	Directs

VLF: venlafaxine, Inhibiteurs Sélectifs de la Sérotonine, IRSN: Inhibiteurs de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, TCA: Antidépresseurs tricycliques, DUL: duloxetine, FVX: fluvoxamine, BUP: bupropion, CIT: citalopram, ESC: escitalopram, ECT: Electroconvulsivothérapie, rTMS: Stimulation magnétique transcranienne répétée, MPT: Traitement médicamenteux de maintenance MECT: Electroconvulsivothérapie de maintenance.

Annexe 4 Données du scénario de comparaison utilisées dans le modèle de simulation d'évènements discrets en dépression

Population			
Socio-demographic characteristics			
Percentage by age category (Male/Female)	Male	Female	
18-34	23	24	
35-44	22	18	
45-54	24	26	
55-64	20	16	
65-74	11	16	
Percentage of males	37		
Percentage of workers	52.2		
Gompertz law parameters (Male/Female)	Male	Female	
Alpha	8.74E-05	2.51E-05	
Beta	0.082169552	0.094104976	
Clinical characteristics			
Percentage of patients with prominent symptoms	0		
Number of previous episodes	%		
0	100		
1	0		
2	0		
3 and more	0		
Modelling Parameters			
Treatment pathway & duration			
Treatment pathway when no response/no remission	Probability		
Switch	0.5		
No change	0.125		
Addition	0		
Adjustment	0.375		
Number of weeks before assessment	4		
Suicides			
Prob. death given suicide attempt	1		
Monthly rate of suicide attempts in depression	0.0003		
Monthly rate of suicide attempts in recovery	0.0003		
Adjustment of probabilities of clinical events according to treatments changes			
Hazard ratios	Response	Remission	Side effects
Addition	1	1	1
Dose reduction	1	1	1
Dose increase	1	1	1
First line vs. Second line	1	1	
Treatment related clinical events			
Partial response	Week of evaluation	Percentage	
SSRI	8	55.0%	
SNRI	8	54.0%	
New Treatment	8	51.0%	
Vilazodone	8	51.0%	
Bupropion	8	50.0%	

Clinical Remission after partial response	Week of evaluation	Percentage
SSRI	1	99.0%
SNRI	1	99.0%
New Treatment	1	99.0%
Vilazodone	1	99.0%
Bupropion	1	99.0%
Without treatment	1	99.0%
Normal functioning after clinical remission	Week of evaluation	Percentage
SSRI	1	34.0%
SNRI	1	34.0%
New Treatment	1	34.0%
Vilazodone	1	34.0%
Bupropion	1	34.0%
Without treatment	1	21.0%
Relapse	Week of evaluation	Percentage
SSRI	52	46.0%
SNRI	52	46.0%
New Treatment	52	46.0%
Vilazodone	52	46.0%
Bupropion	52	46.0%
Without treatment	52	59.0%
Weibull parameters		
Mu	7.33	
Sigma (scale parameter)	1	
Coefficient		
Coefficient for # episodes	1	
Long term adverse events		
Sexual dysfunction	Probability	Duration (days)
Proportion of major cases	0	
SSRI	0.51	90
SNRI	0.55	90
New Treatment	0.59	90
Vilazodone	0.48	90
Bupropion	0.55	90
Short term adverse events		
Nausea	Week of evaluation	Probability
Proportion of major cases		0.05
SSRI	7	0.5
SNRI	7	0.36
New Treatment	7	0.32
Vilazodone	7	0.36
Bupropion	7	0.54
Insomnia	Week of evaluation	Probability
Proportion of major cases		0.05
SSRI	7	0
SNRI	7	0
New Treatment	7	0
Vilazodone	7	0
Bupropion	7	0
Headache	Week of evaluation	Probability
Proportion of major cases		0.05
SSRI	7	0.14
SNRI	7	0.15
New Treatment	7	0.16
Vilazodone	7	0.15
Bupropion	7	0.12

Other	Week of evaluation	Probability
Proportion of major cases		0.05
SSRI	7	0
SNRI	7	0
New Treatment	7	0
Vilazodone	7	0
Bupropion	7	0
Diarrhoea	Week of evaluation	Probability
Proportion of major cases		0.05
SSRI	8	0.08
SNRI	8	0.09
New Treatment	8	0.09
Vilazodone	8	0.09
Bupropion	8	0.12
Resource utilisation		
Consultations		
Monthly number of visits according to health state		
Depression	0.68	
Remission	0.32	
Additional GP visits		
Addition	0	
Adjustment	0	
Switch	0	
Adverse events	0	
% patients followed by psychiatrist	30%	
Hospitalisations		
Mean number of hospitalization days in one month		
Depression	0.225	
Recovery	0	
Lost productivity		
Monthly number of sick-leave days in dep.	3.33333333	
Monthly number of sick-leave days in recovery	0	
	Prob. of SL at 1 month	Mean duration
Depression	0.2	14
Recovery	0	7
Elasticity	0.8	
Friction cost period (in weeks)	4	
% of lost working time	12%	
Utility		
Utility by health state		
Depression	0.33	
Partial Response	0.72	
Remission	0.79	
Full remission	0.8	
Recovery	0.86	
Utility decrement		
Sexual dysfunctioning	-0.049	
QALY decrements for AE		
Nausea	-0.0025	
Headache	-0.004423	
Diarrhoea	-0.001692	
Insomnia	-0.004962	
Others	-0.003269	
Discount rate		
QALYs	0.035	
Health outcomes	0.035	

Unit costs			
Treatment costs			
	Daily Cost TPP (£)	Daily Cost Societal (£)	
SSRI	0.289	0.28	
SNRI	0.289	0.28	
New Treatment	1.566666667	4.61	
Vilazodone	1.566666667	6.34	
Bupropion	0.289	1.52	
Others			
	TPP Cost	Societal Cost	
General practitioner	20	71.82	
Psychiatrist visit	20	120	
Hospitalisation	0	5333.82	
Sick leave	0	165.31	
Suicide attempts	0	0	
Suicides	0	0	
Discount			
Discount on costs	0.035		

Annexe 5 Données du scénario de comparaison utilisées dans le modèle de Markov en dépression

Input scenario		
General Inputs		
Discount rates		
Costs	3.5%	
Effectiveness Outcomes	3.5%	
Inputs - Clinical probabilities		
Response rate		
	Rate	At Week
Baseline Response rate	51%	8.00
Treatment	Odds Ratio	Rate
New Treatment	1.00	51%
SNRI	1.14	54%
SSRI	1.19	55%
Vilazodone	1.03	51%
Bupropion	0.97	50%
Remission rate		
	Rate	At Week
Baseline remission rate, among responders	34%	1
Treatment	Odds Ratio	Rate
New Treatment	1.00	34%
SNRI	1.00	34%
SSRI	1.00	34%
Vilazodone	1.00	34%
Bupropion	1.00	34%
Without treatment	0.50	21%
Relapse		
	Rate	At Week
Baseline relapse rate	46%	52
Treatment	Odds Ratio	Rate
New Treatment	1.00	46%
SNRI	1.00	46%
SSRI	1.00	46%
Vilazodone	1.00	46%
Bupropion	1.00	46%
Without treatment	1.67	59%
Time in remission until reaching Recovery		
6 months		
Duration of long term AE in months		
3 months		
Probabilities of switching and going off treatment		
	Switch monthly pr.	
Prob of switch due to treatment failure, among non-responders		
During the first month of the treatment before Remission	0.50	
After the first month of Tx	0.50	
	Switch monthly pr.	
Prob of switch due to treatment failure, among responders		
During the first month of the treatment before Remission	0.50	
After the first month of Tx	0.50	
Prob to go off treatment, without long-term AE	Monthly pr.	
Probability to go off treatment in Response	0.03	
Probability to go off treatment in Remission	0.03	
Probability to switch or go off treatment, with long-term AE	Monthly pr.	
Probability to switch in case of Long term AE in Remission	0.00	
Probability to go off treatment in case of Long term AE in Remission	0.00	

Probability to switch following relapse while off treatment	Monthly pr.	
Probability to switch Tx after being off treatment in Response	1.00	
Probability to switch Tx after being off treatment in Remission	1.00	
Probability of recurrence		
Probability of recurrence, among patients in recovery	0.02	
Mortality		
Suicide	Monthly pr.	
Acute MDD under treatment	0.000300	
Acute MDD without treatment	0.000300	
Remission under treatment	0.00	
Remission without treatment	0.00	
Recovery	0.00	
General mortality	Monthly pr.	
Probability of death due to general mortality	0.00002067	
Short term AE rates		
Probability for a short term AE to occur in the first month of treatment	100%	
Probability to switch in case of AE	5.00%	
Nausea	Rate	At Week
Baseline AE rate	36%	7
Treatment	Odds Ratio	Rate
New Treatment	0.85	32%
SNRI	1.00	36%
SSRI	1.79	50%
Vilazodone	1.00	36%
Bupropion	2.09	54%
Headache	Rate	At Week
Baseline AE rate	15%	7
Treatment	Odds Ratio	Rate
New Treatment	1.07	16%
SNRI	1.00	15%
SSRI	0.88	14%
Vilazodone	1.00	15%
Bupropion	0.77	12%
Diarrhoea	Rate	At Week
Baseline AE rate	9%	7
Treatment	Odds Ratio	Rate
New Treatment	1.02	9%
SNRI	1.00	9%
SSRI	0.91	8%
Vilazodone	1.00	9%
Bupropion	1.00	9%
	Rate	
Diarrhoea	0%	
Dizziness	0%	
Constipation	0%	
Vomiting	0%	
Fatigue	0%	
Somnolence	0%	

Long term AE rates		Rate
Insomnia		0.00%
Weight gain		0.00%
Sexual dysfunction		Rate
Baseline AE rate		48%
Treatment	Odds Ratio	Rate
New Treatment	0.59	35%
SNRI	1.00	48%
SSRI	1.13	51%
Vilazodone	1.00	48%
Bupropion	1.30	55%
Inputs - Resource uses and unit costs		
Antidepressant medication		
Treatment	Costs from societal perspective (US\$)	
New Treatment	6.34	
SNRI	0.28	
SSRI	0.28	
Vilazodone	4.61	
Bupropion	1.52	
Primary care visit		
Type of visit	Costs from societal perspective	
GP visit	\$ 71.82	
Psychiatrist visit	\$ 120.00	
% patients who consult physician	GP	Psychiatrist
Proportion	70%	30%
Number of monthly visits	GP	Psychiatrist
Acute MDD without response	0.68	0.68
Acute MDD with response	0.68	0.68
Remission	0.32	0.32
Recovery	0	0
Management of short term AE		
Resource consumption per occurrence of short term AE	# visits	
Number of additional primary care visit	0	
Number of additional working day lost	0	
Management of long term AE		
	# visits/month	
Number of additional primary care visit	0	
Number of additional working day lost	0	
Productivity loss		
Daily salary	\$ 165.31	
Number of workdays lost per month		
Acute MDD without response	3.33333333	
Acute MDD with response	3.33333333	
Remission	3.33333333	
Presenteism		
Productivity loss due to MDD when at work		
Acute MDD without response	12%	
Acute MDD with response	12%	
Remission	0%	
Recovery	0%	
Hospitalization due to MDD		
DRG		
Cost of hospitalisation due to MDD	\$ 4 000.37	

Probability of hospitalization due to MDD	Acute MDD without response	Acute MDD with response	Remission	Remission with long term AE
1st/2nd/3rd line	0.2250	0.2250	0.2250	0.2250
4th line	0.2250	0.2250	0.2250	0.2250
Without treatment		0.2250	0.2250	
Probability of Electroconvulsive therapy	Acute MDD without response	Acute MDD with response	Remission	Remission with long term AE
1st/2nd/3rd line	0	0	0	0
4th line	0	0	0	0
Without treatment		0	0	
Monthly probability of suicide attempt	Suicide attempt prb			
Acute MDD without response	0.0003			
Acute MDD with response	0.0003			
Remission	0			
Remission with long term AE	0			
Recovery	0			
Utility values	Utility values			
Acute MDD without response	0.33			
Acute MDD with response	0.72			
Remission	0.80			
Recovery	0.86			
QALY decrements for adverse events	QALY decrement			
Nausea	-0.0025			
Headache	-0.004423077			
Diarrhea	-0.001692308			
Disutility values for long term adverse events	Disutility			
Sexual dysfunction	-0.049			

COMPARISON OF TWO MODELLING METHODOLOGIES TO ASSESS THE MEDICO-ECONOMIC VALUE OF ANTIDEPRESSANTS IN MAJOR DEPRESSIVE DISORDERS.

Major depressive disorders represent a major cause of invalidity worldwide, forming a major economic burden for national health care systems. Antidepressants are the main treatment for major depressive disorders. In order to assess antidepressants, simulation models have been developed, allowing to forecast the medical and economic impact implied by the introduction of a new treatment of this class in health care systems.

A systematic review of the literature in this field enabled to identify the desired characteristics of decision analysis models in depression. These results in mind, two simulation models, a Markov model and a discrete event simulation, have been developed. Their specificities in terms of development, implementation and their results were compared to determine the pros and cons of each simulation methodology.

RESUME en français

Les syndromes dépressifs majeurs constituent une cause majeure d'invalidité dans le monde. Ils constituent un important fardeau économique pour les systèmes de santé nationaux. Les antidépresseurs constituent le principal traitement dans cette indication. Afin d'évaluer les antidépresseurs, des modèles de simulation ont été développés pour anticiper l'impact médical et économique qu'aura l'introduction de ces nouveaux traitements dans les systèmes de santé.

Une revue systématique de la littérature dans ce domaine a permis d'identifier les caractéristiques appropriées pour de tels modèles. Deux modèles de simulation, un modèle de Markov et une simulation d'évènements discrets, ont été développés sur la base de ces résultats. Leurs spécificités en termes de développement, de mise en œuvre et leurs résultats ont été comparés afin de définir les avantages et inconvénients respectifs aux deux méthodologies.

Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la these

DISCIPLINE administrative: Pharmacie

MOTS-CLES : Evaluation médico-économique, pharmaco-économie, dépression, antidépresseurs, modélisation

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Faculté des Sciences Pharmaceutiques

35 chemin des maraîchers

31400 TOULOUSE

Directeur de thèse : ROUSSIN Anne