



Modélisation de la trajectoire des patients avec une insuffisance rénale chronique terminale

Cécile Gabriella Couchoud Heyer

► To cite this version:

Cécile Gabriella Couchoud Heyer. Modélisation de la trajectoire des patients avec une insuffisance rénale chronique terminale. Médecine humaine et pathologie. Université Claude Bernard - Lyon I, 2014. Français. NNT : 2014LYO10054 . tel-01127091

HAL Id: tel-01127091

<https://theses.hal.science/tel-01127091>

Submitted on 6 Mar 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

N° d'ordre 54-2014

Année 2014

THESE DE L'UNIVERSITE DE LYON

Délivrée par

L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

ECOLE DOCTORALE 341 : EVOLUTION ECOSYSTEMES MICROBIOLOGIE MODELISATION

DIPLOME DE DOCTORAT

Discipline : Epidémiologie, Santé Publique, Recherche sur les services de santé

soutenue publiquement le 28 mars 2014

par

Mme le Dr COUCHOUD HEYER Cécile Gabriella

TITRE :

MODELISATION DE LA TRAJECTOIRE DES PATIENTS AVEC UNE INSUFFISANCE RENALE
CHRONIQUE TERMINALE

JURY :

Directeur de thèse : M le Pr ECOCHARD René (Lyon)

Codirecteur : M le Dr VILLAR Emmanuel (Lyon)

M le Pr SAMBUC Roland (Marseille)

M le Pr PIRSON Yves (Louvain, Belgique)

M le Dr TUPPIN Philippe (Paris)

M le Dr JACQUELINET Christian (Paris)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

Président de l'Université

M. François-Noël GILLY

Vice-président du Conseil d'Administration

M. le Professeur Hamda BEN HADID

Vice-président du Conseil des Etudes et de la Vie
Universitaire

M. le Professeur Philippe LALLE

M. le Professeur Germain GILLET

Vice-président du Conseil Scientifique

M. Alain HELLEU

Directeur Général des Services

COMPOSANTES SANTE

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard

Directeur : M. le Professeur J. ETIENNE

Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud – Charles
Mérieux

Directeur : Mme la Professeure C. BURILLON

Faculté d'Odontologie

Directeur : M. le Professeur D. BOURGEOIS

Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Directeur : Mme la Professeure C. VINCIGUERRA

Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation

Directeur : M. le Professeur Y. MATILLON

Département de formation et Centre de Recherche en
Biologie Humaine

Directeur : Mme. la Professeure A-M. SCHOTT

COMPOSANTES ET DEPARTEMENTS DE SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Faculté des Sciences et Technologies

Directeur : M. F. DE MARCHI

Département Biologie

Directeur : M. le Professeur F. FLEURY

Département Chimie Biochimie

Directeur : Mme Caroline FELIX

Département GEP

Directeur : M. Hassan HAMMOURI

Département Informatique

Directeur : M. le Professeur S. AKKOUCHE

Département Mathématiques

Directeur : M. le Professeur Georges TOMANOV

Département Mécanique

Directeur : M. le Professeur H. BEN HADID

Département Physique

Directeur : M. Jean-Claude PLENET

UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives

Directeur : M. Y.VANPOULLE

Observatoire des Sciences de l'Univers de Lyon

Directeur : M. B. GUIDERDONI

Polytech Lyon

Directeur : M. P. FOURNIER

Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique

Directeur : M. G. PIGNAULT

Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1

Directeur : M. le Professeur C. VITON

Ecole Supérieure du Professorat et de l'Education

Directeur : M. le Professeur A. MOUGNIOTTE

Institut de Science Financière et d'Assurances

Directeur : M. N. LEBOISNE

A mon regretté fils Thomas,

Ce jour-là mon cœur s'est fêlé

Sans un mot tu t'étais envolé

Monsieur le Professeur René Ecochard,

Depuis de nombreuses années, vous m'avez toujours accueillie avec une très grande disponibilité. Vous avez à nouveau accepté sans hésiter d'embarquer avec moi dans ce projet ambitieux de modélisation. Je vous remercie sincèrement pour vos précieux conseils. J'espère pouvoir continuer à compter sur votre soutien. Il reste tant à faire.

Monsieur le Professeur Yves Pirson,

Je suis très heureuse de vous avoir parmi les membres du jury. Lorsque j'ai pris mes fonctions au sein du REIN, vous étiez Président de la Société de Néphrologie et j'ai le souvenir de quelqu'un de très disponible et très favorable au déploiement de ce registre français qui venait de naître. Cette thèse est le reflet de tout le travail accompli depuis par tous les membres du réseau.

Monsieur le Professeur Roland Sambuc,

Je suis très honorée que vous ayez accepté de juger ce travail, en plus de vos multiples responsabilités. Votre vision Santé Publique est très précieuse dans la perspective de ce projet.

A Philippe Tuppin,

Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse. J'espère que notre collaboration autour des données du SNIIRAM pourra encore se poursuivre longtemps. Grâce à toi j'ai découvert une mine d'or.

A Christian Jacquelinet,

Depuis maintenant plus de 10 ans à la coordination du registre REIN, je te remercie infiniment pour la confiance et la liberté que tu m'as toujours accordée. Ce travail reflète notre passion commune pour la modélisation et notre souhait de faire doucement bouger les lignes de la réflexion en néphrologie.

A Emmanuel Villar,

Néphrologue mais néanmoins épidémiologiste et épidémiologiste mais néanmoins néphrologue ne pouvait que se rencontrer. Je te suis très reconnaissante d'avoir répondu favorablement à mon invitation de m'accompagner sur ce projet de thèse. Considère ici le témoignage de mon amitié.

Je souhaite remercier tout particulièrement un certain nombre de personnes sans qui ce travail n'aurait pu voir le jour :

Emmanuelle Dantony et Mad-Hélénie Elenshon qui m'ont énormément aidée dans le travail de programmation de l'outil de prédiction. Leur disponibilité, leur rigueur et surtout leur compétence ont contribué au succès de ce travail. J'espère ne pas les avoir dégoûtées de la néphrologie.

Anne-Line Couillerot, Isabelle Bongiovanni et Cléa Sambuc qui m'ont initiée au monde de l'évaluation médico-économique. Pendant 3 ans nous avons travaillé ensemble sur cette « fameuse » recommandation de la Haute Autorité de Santé. Que d'heures passées ensemble à tenter d'aboutir malgré les obstacles et les périodes de découragement. On a fini par y arriver !

Yoël Sainsaulieu qui avec patience m'a expliquée ces histoires de forfaits, GHM et autres « joyeusetés ».

Mathilde Lassalle qui depuis 2007, avec calme et rigueur, m'accompagne dans la lourde tâche d'exploitation des données du registre REIN.

Mes informaticiens préférés, Antonio Sequeira, Fabrice Sentenac et Geneviève Bernède.

Christian Portafax qui le premier m'a soutenue dans mes élucubrations « trajectorielles ».

Tous les membres du réseau REIN.

Et bien sûr tous mes hommes, Laurent, Thibaut, Thimothé, qui avec patience, supportent mes insomnies, grognements et rêves les plus fous.

Modélisation de la trajectoire des patients avec une insuffisance rénale chronique terminale

Résumé

Afin de mieux connaître puis d'optimiser les trajectoires suivies par les patients arrivés au stade terminal de leur insuffisance rénale chronique, il a été nécessaire de mettre au point des outils permettant de modéliser ces trajectoires complexes. Les différentes modalités de traitement n'ont pas été comparées une à une mais une approche globale a été privilégiée tenant compte d'une vision intégrée où les modalités de traitement sont considérées comme complémentaires et non concurrentielles.

Ce travail de modélisation a utilisé des modèles à compartiments avec prise en compte de risque concurrents et un modèle de mélange pour données de survie avec fraction non à risque. Les paramètres des modèles ont été estimés à partir des données du registre du Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie (REIN). L'outil de prédiction développé a également pu être alimenté par les données de remboursement de l'assurance maladie (SNIIRAM) sur l'année 2009.

Cette première version de l'outil a permis d'évaluer les conséquences en termes d'espérance de vie restreinte à 15 ans et de coût moyen par mois de différentes stratégies simulées de prise en charge des patients en IRCT dans le cadre d'une analyse médico-économique, en partenariat avec la Haute Autorité de Santé.

L'objectif final de ce travail sera de proposer des outils d'aide à la décision reposant sur des stratégies de prise en charge les mieux adaptées aux besoins des patients. A terme, les outils développés lors de ce travail pourraient également servir de base à une plateforme de simulation afin d'accompagner les décideurs publics lors de la réflexion sur les schémas d'organisation sanitaire.

Mots clés

Insuffisance rénale chronique terminale	Simulation
Hémodialyse	Trajectoire
Dialyse péritonéale	Modèle à compartiments
Transplantation rénale	Modèle multi-états
Registre	Risques concurrents
Prédiction	Modèle cure-rate

Modeling treatment trajectories of patients with end stage renal disease

Abstract

In order to better understand and then optimize the trajectories followed by end-stage renal disease patients, it was necessary to develop tools to model these complex trajectories. The different treatment modalities were not compared but a comprehensive approach was preferred taking into account an integrated vision where treatment modalities are considered complementary and non-competitive.

We used compartments models which took into account competitive risk and a mixture model for survival with fraction not at risk. The model parameters were estimated from the data from the Renal Epidemiology and Information Network registry. Reimbursement data from the national health insurance (SNIIRAM) were also used.

The prediction tool developed was used to evaluate the consequences in terms of expected 15-years restricted lifetime and average cost per month for different strategies in a medico-economic analysis, in partnership with the Haute Autorité de Santé.

The final aim of this work is to offer decision support tools based on strategies best adapted to patients' needs. The tools developed in this work could also serve as a basis for a simulation platform to accompany public decision-makers in their reflection on health organization.

Key-words

End stage renal disease

Simulation

Hemodialysis

Trajectories

Peritoneal dialysis

Compartment models

Renal transplantation

Multi-state models

Registry

Competitive risks

Prediction

Cure-rate models

I. TABLE DES MATIERES

I. Table des matières.....	13
Liste des tableaux et figures	15
II. Contexte	17
A. L'insuffisance rénale terminale : une maladie chronique.....	17
B. Des modalités de traitement variées adaptées aux caractéristiques cliniques des patients 18	
C. La planification sanitaire et l'insuffisance rénale terminale.....	20
III. Problematisation	21
A. Questions en suspens.....	21
1. L'adéquation : un problème de définition	21
2. Le choix de la modalité de traitement : de nombreux déterminants	22
3. La comparaisons des modalités de traitement : des difficultés méthodologiques.....	24
B. Problématique	27
1. La nécessité d'une approche par trajectoire	27
2. La nécessité d'un modèle statistique.....	28
IV. Eléments de traitement du problème.....	31
A. Cadre général de la recherche.....	31
B. Le Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie.....	31
1. Organisation du réseau	31
2. Organisation du registre.....	32
C. Une transition particulière : l'accès à la liste d'attente nationale d'un greffon rénal.....	33
1. Introduction	33
2. Un modèle de mélange pour données de survie avec fraction non à risque.....	33
3. Résumé de l'article 1	34
4. Article publié 1.....	36
D. Modélisation de la trajectoire des patients en IRCT	47
1. Introduction	47
2. Un modèle de changement d'état sur données groupées	47
3. Résumé de l'article 2	57
4. Article publié 2.....	59
E. Une première utilisation concrète : Evaluation médico-économique des stratégies de prise en charge des patients en IRCT	81
1. Introduction.....	81
2. Coûts pris en compte dans le modèle.....	81
3. Critères de jugement	86

4.	Résultats de l'évaluation médico-économique	87
5.	Discussion	130
V.	Perspectives.....	135
A.	Utilisation du modèle pour la planification	135
1.	Simulation d'une cohorte ouverte	135
2.	Des contraintes externes	135
3.	Une approche régionale	135
4.	Quelques pistes.....	137
B.	Utilisation du modèle pour l'information des patients.....	138
1.	Evolutions des pratiques médicales à venir	138
2.	Prise en compte de certaines caractéristiques patients	138
3.	Etendre le modèle aux patients stade 5 non traités	139
C.	Utilisation du modèle pour la décision en santé publique	139
1.	Elargir la perspective médico-économique	139
2.	Prise en compte de la qualité de vie.....	140
3.	Etendre le modèle vers les stades plus précoces de la maladie	140
4.	Introduire l'inscription sur la liste d'attente.....	140
VI.	Conclusions.....	141
VII.	Références Bibliographique.....	143
VIII.	Annexe 1: article en cours de publication.....	156
A.	Résumé.....	156
B.	Introduction.....	157
C.	Matériels et méthodes	158
D.	Résultats.....	160
E.	Discussion	165

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

Tableau 1. Répartition des patients dans les différentes modalités de dialyse au 31/12/2011 et caractéristiques cliniques principales.....	19
Tableau 2. Coûts moyens mensuels de prise en charge, par modalité de traitement et selon le type de patients	84
Tableau 3. coûts moyens de démarrage en dialyse, selon la modalité de dialyse	84
Tableau 4. Coûts moyens d'une transition vers le décès selon la modalité de traitement.....	85
Tableau 5. Coûts moyens d'une transition vers la greffe rénale selon la modalité de traitement et le type de patients.....	85
Tableau 6. Résultats des simulations faites chez les patients de 18-44 ans, non diabétiques.....	91
Tableau 7. Impact en termes de temps passe et de nombre de transitions des simulations faites chez les patients de 18-44 ans, non diabétiques.....	92
Tableau 8. Résultats des simulations faites chez les patients de 18-44 ans, diabétiques.....	98
Tableau 9. Impact en termes de temps passe et de nombre de transitions des simulations faites chez les patients de 18-44 ans, diabétiques.....	99
Tableau 10. Résultats des simulations faites chez les patients de 45-69 ans, non diabétiques.....	105
Tableau 11. Impact en termes de temps passe et de nombre de transitions des simulations faites chez les patients de 45-69 ans, non diabétiques	106
Tableau 12. Résultats des simulations faites chez les patients de 45-69 ans, diabétiques.....	113
Tableau 13. Impact en termes de temps passe et de nombre de transitions des simulations faites chez les patients de 45-69 ans, diabétiques	114
Tableau 14. Résultats des simulations faites chez les patients de 70 ans ou plus, non diabétiques	120
Tableau 15. Impact en termes de temps passe et de nombre de transitions des simulations faites chez les patients de 70 ans ou plus, non diabétiques.....	121
Tableau 16. Résultats des simulations faites chez les patients de 70 ans ou plus, diabétiques	127
Tableau 17. Impact en termes de temps passe et de nombre de transitions des simulations faites chez les patients de 70 ans ou plus, diabétiques.....	128
Tableau 18 : Montants des prélèvements facturés en 2012.....	167
Tableau 19 : étapes liées au donneur décédé (SME et DDAC).....	168
Tableau 20 : étapes liées à la transplantation du point de vue du receveur	168
Tableau 21 : total facturable pour le bilan annuel d'un donneur vivant de rein.....	169
Tableau 22 : total des étapes pour un donneur vivant	169
Figure 1. survie des patients en IRCT selon l'âge au démarrage du traitement de suppléance (rapport annuel REIN 2010)	17
Figure 2. effet de l'âge sur la probabilité de démarrer un traitement par dialyse péritonéale, d'après Couchoud et al.(Couchoud et al. 2008).....	22
Figure 3. les composants de chaque thème identifié comme influençant la décision de traitement, d'après Morton et al (Morton et al. 2010)	23
Figure 4. Provenance et devenir des patients en UDM au 31/12/2010 (données de REIN).....	27
Figure 5. informations disponibles dans le registre REIN.....	29
Figure 6. Taux d'incidence cumulée pour l'accès à la liste nationale d'attente d'une greffe de rein des nouveaux patients dialysés au cours de la période 2002-2011, selon l'âge (données REIN)	33
Figure 7. Schéma simplifié du modèle à compartiments, exemple avec seulement 3 modalités de traitement.	48
Figure 8. Effectifs observés et prédits à l'aide du modèle structurel déterministe, représentation en répartition entre les différents compartiments en fonction de l'ancienneté.	57
Figure 9. Répartition des effectifs prédits entre les différents compartiments en fonction de l'ancienneté (Prédiction basée sur les données observées).....	90
Figure 10. Répartition des effectifs prédits entre les différents compartiments en fonction de l'ancienneté (stratégie 7 : DEVELOPPEMENT de la greffe, tout type de donneur).	93
Figure 11. Répartition des effectifs prédits entre les différents compartiments en fonction de l'ancienneté (stratégie 4 : developpement de la dialyse autonome).....	94

Figure 12. Répartition des effectifs prédits entre les différents compartiments en fonction de l'ancienneté (Prédiction basée sur les données observées).....	97
Figure 13. Répartition des effectifs prédits entre les différents compartiments en fonction de l'ancienneté (stratégie 4 : développement de la dialyse autonome).....	100
Figure 14. Répartition des effectifs prédits entre les différents compartiments en fonction de l'ancienneté (Prédiction basée sur les données observées).....	104
Figure 15. Répartition des effectifs prédits entre les différents compartiments en fonction de l'ancienneté (Stratégie 5 : développement de la greffe a partir de donneur cadavérique).....	107
Figure 16. Répartition des effectifs prédits entre les différents compartiments en fonction de l'ancienneté (Stratégie 4 : développement de la DP et de l'HD en autodialyse).....	109
Figure 17. Répartition des effectifs prédits entre les différents compartiments en fonction de l'ancienneté (Stratégie 8 : développement de l'HD UDM au démarrage).....	109
Figure 18. Répartition des effectifs prédits entre les différents compartiments en fonction de l'ancienneté (Prédiction basée sur les données observées).....	112
Figure 19. Répartition des effectifs prédits entre les différents compartiments en fonction de l'ancienneté (stratégie 3 : développement de l'UDM).....	115
Figure 20. Répartition des effectifs prédits entre les différents compartiments en fonction de l'ancienneté (stratégie 4 : développement de la DP assistée et de l'UDM).....	116
Figure 21. Répartition des effectifs prédits entre les différents compartiments en fonction de l'ancienneté (Prédiction basée sur les données observées).....	119
Figure 22. Répartition des effectifs prédits entre les différents compartiments en fonction de l'ancienneté (stratégie 2 : développement de la DPCA assistée).....	122
Figure 23. Répartition des effectifs prédits entre les différents compartiments en fonction de l'ancienneté (stratégie 4 : développement de la DP assistée et de l'UDM).....	123
Figure 24. Répartition des effectifs prédits entre les différents compartiments en fonction de l'ancienneté (Prédiction basée sur les données observées).....	126
Figure 25. Répartition des effectifs prédits entre les différents compartiments en fonction de l'ancienneté (stratégie 4 : développement de la DP assistée et de l'UDM).....	129
Figure 26. Taux d'incidence cumulée pour l'accès à la liste d'attente pour une greffe de rein des nouveaux patients dialysés au cours de la période 2002-2012.....	131
Figure 27. Prévalence du diabète parmi les nouveaux cas et dans la population générale, selon la région	136

II. CONTEXTE

A. L'INSUFFISANCE RENALE TERMINALE : UNE MALADIE CHRONIQUE

Quel que soit la cause initiale, après la destruction plus ou moins progressive des reins, lorsque les patients arrivent au stade terminal de leur insuffisance rénale (IRCT), la survie n'est possible qu'à l'aide d'un traitement de suppléance. Cette suppléance de la fonction rénale peut être apportée soit par une greffe rénale, soit par des séances d'hémodialyse ou de dialyse péritonéale.

L'incidence de l'IRCT en France était de 149 par million d'habitant en 2011, soit 9 835 nouveaux patients démarrant un traitement de suppléance (Briançon et al. 2013).

La prévalence de l'IRCT est de 1091 patients par million d'habitants, i.e. 70 700 patients traités au 31/12/2011, dont 39 600 (56%) traités par dialyse et 31 100 (44%) porteurs d'un greffon rénal fonctionnel. Elle augmente d'environ 4% par an (Jacquelinet et al. 2013).

La survie après le démarrage d'un traitement de suppléance dépend bien évidemment de l'âge (figure 1). Elle est de 70 % à 5 ans chez les moins de 65 ans, contre 15 % chez les plus de 85 ans (Chantrel et al. 2013).

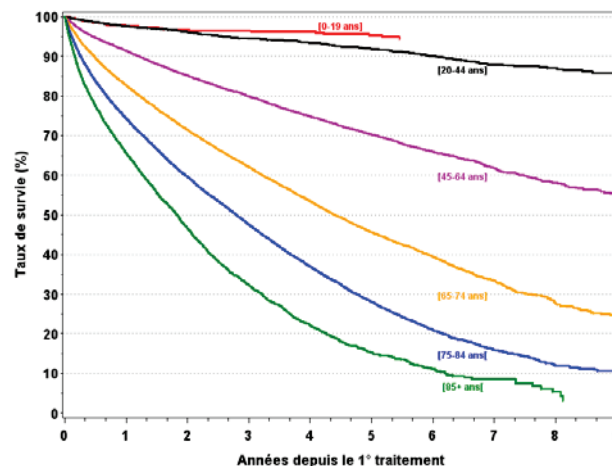


FIGURE 1. SURVIE DES PATIENTS EN IRCT SELON L'ÂGE AU DÉMARRAGE DU TRAITEMENT DE SUPPLÉANCE (RAPPORT ANNUEL REIN 2010)

Le bénéfice attendu d'un tel traitement conditionne le choix ou non du démarrage. Dans certains cas, le bénéfice individuel en termes d'espérance de vie (Couchoud et al. 2009a) ou de qualité de vie justifie la décision par le patient de ne pas démarrer de traitement. Un traitement conservateur, symptomatique, permet d'adoucir la fin de vie (Germain et al. 2007; Moss 2000; Moss 2001). La place de ces traitements alternatifs en France n'est pas connue en raison de l'absence de recueil sur ces patients dans le cadre du registre des traitements de suppléance. Quelques informations seront apportées bientôt par l'étude PSPA, cohorte prospective de personnes âgées de 75 ans ou plus au stade avancé de leur maladie rénale chronique (Moranne et al. 2012a; Moranne et al. 2012b).

Une fois la décision prise de démarrer un traitement de suppléance, différentes modalités de traitement sont possibles pouvant se succéder dans le temps (Van Biesen W. et al. 2000). Le choix de la meilleure stratégie de prise en charge est une discussion entre le patient, sa famille et

l'équipe soignante. Elle tient compte des spécificités de chacune de ces modalités, que ce soit en termes de contraintes, de qualité de vie ou d'espérance de vie attendues.

S'intéresser aux traitements de suppléance de l'IRCT, c'est prendre en compte le fait qu'il s'agit de traitements lourds, contraignants qui vont être mis en place pendant de nombreuses années, jusqu'au décès du patient.

B. DES MODALITES DE TRAITEMENT VARIEES ADAPTEES AUX CARACTERISTIQUES CLINIQUES DES PATIENTS

Il existe deux méthodes de dialyse, l'hémodialyse et la dialyse péritonéale. Elles se distinguent par la technique mise en œuvre ; l'une utilisant le péritoine comme membrane d'échange, l'autre une membrane artificielle et une circulation extracorporelle. Mais surtout, elles se distinguent par leur mise en œuvre.

Les patients en dialyse péritonéale sont traités à domicile. Certains d'entre eux sont totalement autonomes, d'autres vont bénéficier de l'assistance d'une infirmière à domicile (Durand and Verger 2006). Lorsque les échanges sont faits par une machine, en général programmés sur la nuit, on parle de dialyse péritonéale automatisée (DPA). Lorsque les échanges sont manuels, on parle de dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA).

Les patients en hémodialyse vont être traités dans des structures différentes selon la nécessité d'une présence médicale permanente (HD en centre) ou à proximité (HD en UDM : unité de dialyse médicalisée). Les patients peuvent être pris en charge dans des structures surveillées par du personnel infirmier (HD autodialyse) ou à domicile en fonction de leur niveau d'autonomie. Le choix de la modalité de traitement est conditionné par la capacité d'autonomisation des patients, leur décision personnelle et leur état clinique (Couchoud et al. 2011).

La description des patients par modalité de dialyse au 31/12/2011 (données du registre REIN) est rapportée dans le tableau 1. Il existe un gradient croissant d'âge et de comorbidités associées de la DPCA assistée à la DPA non assistée identique à celui existant entre les structures lourdes d'HD vers les plus autonomes. Cette image, un jour donné, ne rend pas compte des flux entre modalités et des variations régionales.

Ces différences en termes de comorbidités et d'âge expliquent les proportions différentes de patients inscrits sur la liste nationale d'attente d'un greffon rénal dans chacune de ces modalités de dialyse. En effet, les patients candidats à une greffe rénale sont sélectionnés sur l'âge et leur bon état clinique (Hourmant et al. 2013). L'âge médian des patients porteurs d'un greffon rénal fonctionnel est de 55.5 ans versus 70.6 ans pour les patients en dialyse. En 2011, la néphropathie diabétique a été la cause de l'IRCT pour 6.8% des patients porteurs d'un greffon rénal versus 20.9% pour les dialysés.

TABLEAU 1. REPARTITION DES PATIENTS DANS LES DIFFERENTES MODALITES DE DIALYSE AU 31/12/2011 ET CARACTERISTIQUES CLINIQUES PRINCIPALES.

Patients présents en dialyse au 31/12/2011 (données registre REIN)								
	HD en centre lourd	HD en UDM	HD en autodialyse	HD à domicile	DPCA assistée	DPA assistée	DPCA non assistée	DPA non assistée
Effectif (n)	22699	5881	7777	232	911	275	473	717
Répartition (%)	58,3	15,1	20,0	0,6	2,3	0,7	1,2	1,8
Age moyen (ans)	74,0	68,4	61,4	55,8	81,4	74,4	66,6	59,2
% patients >75 ans	47,0	33,1	20,6	8,6	74,5	48,0	30,9	17,3
% Femmes	42,5	37,0	36,0	26,7	54,2	44,7	39,8	36,4
IMC moyen (kg/m ²)	24,9	25,2	24,4	23,8	25,5	25,2	26,0	25,0
%patients avec IMC>30kg/m ²	20,1	20,1	15,8	14,1	20,9	19,4	21,8	16,5
Nombre moyen de comorbidités	2,0	1,6	1,1	1,0	2,1	1,8	1,5	1,1
avec diabète (%)	42,3	34,4	23,5	13,7	43,0	43,6	32,0	23,3
avec comorbidité cardiovasculaire (%)	66,0	57,8	42,2	38,8	72,3	63,1	52,0	40,7
avec coronaropathie (%)	30,5	25,0	17,5	21,5	31,1	27,3	26,1	20,3
avec ATCD d'infarctus myocarde (%)	12,4	10,3	6,7	8,5	14,3	8,4	10,8	8,4
avec insuffisance cardiaque (%)	27,1	20,2	14,9	8,9	38,1	32,5	22,8	15,7
avec trouble du rythme (%)	24,9	21,4	12,7	12,1	30,4	24,1	18,2	12,8
avec artérite des membres inf (%)	29,5	23,0	15,2	14,7	27,3	26,3	15,7	13,9
avec ATCD d'AVC ou AIT (%)	14,4	9,6	7,0	4,0	14,8	11,7	9,3	7,9
avec Insuffisance respiratoire (%)	14,1	10,6	7,7	3,6	12,2	9,9	9,0	5,9
avec cancer évolutif (%)	10,7	9,0	7,4	6,3	7,8	8,8	7,5	6,1
avec cirrhose (%)	2,2	2,0	1,7	0,9	1,2	2,2	1,7	1,9
Marche autonome (%)	76,8	92,0	96,5	93,5	73,5	79,3	96,0	97,3
Incapacité totale (%)	6,5	1,6	0,6	0,9	5,9	5,4	0,9	1,4
Avec au moins 1 handicap (%)	24,7	15,0	9,2	13,0	26,0	21,6	8,2	7,7
avec tr comportement (%)	5,2	2,6	1,4	1,8	6,8	3,8	1,3	1,4
avec hémi ou paraplégie (%)	2,9	1,1	0,7	1,3	2,0	3,8	0,2	0,7
avec cécité (%)	4,9	3,4	1,9	1,3	5,0	6,4	1,1	1,7
avec amputation (%)	4,9	1,9	1,1	1,8	2,2	3,4	1,3	0,7
Inscrit sur liste attente (%)	9,8	19,6	29,0	32,8	3,3	10,8	21,2	36,1

C. LA PLANIFICATION SANITAIRE ET L'INSUFFISANCE RENALE TERMINALE

Les décrets n° 2002-1197 et 2002-1198 relatifs au traitement de l'insuffisance rénale chronique par la pratique de l'épuration extra-rénale définissent quatre modalités de traitement pour cette pathologie : le centre d'hémodialyse, l'unité de dialyse médicalisée, l'unité d'autodialyse et la dialyse à domicile (hémodialyse ou dialyse péritonéale). Cette graduation de l'offre de soins tient compte de l'état du patient et s'appuie sur un encadrement médical et paramédical adapté. En effet, pour chaque modalité de traitement, des normes minimales de personnel sont également définies garantissant la qualité et la sécurité de la prise en charge des patients sur l'ensemble du territoire. Ces décrets déterminent un nouveau système de régulation, abrogeant l'ancien indice national de besoins dont les effets pervers avaient été largement décriés par tous les acteurs de la dialyse. Ce nouveau système se fonde sur une appréciation des besoins de santé de la population, prenant en compte les données épidémiologiques.

Ces décrets ont pour objectifs de : 1/ garantir le libre choix du patient, 2/ offrir une prise en charge de qualité et adaptée, 3/ préserver une offre de soins de proximité, 4/ préserver une offre de soins diversifiée en permettant notamment le développement de la dialyse péritonéale et 5/ assurer la continuité de la prise en charge et l'orientation des patients entre les diverses modalités de traitement.

Le volet IRCT des Schémas Régionaux d'Organisation des Soins (SROS) doit fixer les objectifs à cinq ans d'organisation du traitement de l'insuffisance rénale chronique et déterminer la répartition de l'offre de soins entre les différentes modalités de traitement. Les autorisations sont ainsi délivrées dans le cadre des besoins définis. Ces SROS constituent un outil opérationnel de mise en œuvre des plans stratégiques régionaux de santé (PSRS), qui comportent notamment l'évaluation des besoins de santé, de l'offre de soins et la détermination des orientations stratégiques de la région en matière de santé¹.

La transplantation rénale, alternative à la dialyse, faisant l'objet d'un schéma interrégional d'organisation des soins (SIOS), reste une priorité du fait de l'amélioration de la survie et de la qualité de vie qu'elle apporte aux patients et de l'importante différence de coûts par rapport à la dialyse.

¹ <http://www.sante.gouv.fr/les-schemas-regionaux-d-organisation-des-soins-sros.html>

III. PROBLEMATISATION

A. QUESTIONS EN SUSPENS

1. L'ADEQUATION : UN PROBLEME DE DEFINITION

Le souhait d'offrir une réponse adéquate aux besoins des patients en IRCT, se heurte à la définition de l'adéquation.

L'adéquation peut se définir au niveau individuel pour chaque patient comme la ou les modalité(s) de soins, efficace(s) et adaptée(s) à ses besoins et à son choix, c'est à dire garantissant la meilleure survie possible tout en préservant sa qualité de vie, son autonomie et la proximité avec son lieu de résidence.

Le but des traitements de suppléance est de permettre au patient de continuer à vivre malgré son IRCT. Cette survie peut se mesurer en années de vies gagnées par rapport au décès probable en l'absence de traitement mais aussi en termes d'espérance de vie par rapport à la population générale à âge et sexe comparable (Elie et al. 2011;Villar et al. 2007;Wolfe et al. 1999a).

L'Organisation mondiale de la santé définit en 1994 la qualité de la vie comme « la perception qu'a un individu de sa place dans l'existence, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lesquels il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes. Il s'agit d'un large champ conceptuel, englobant de manière complexe la santé physique de la personne, son état psychologique, son niveau d'indépendance, ses relations sociales, ses croyances personnelles et sa relation avec les spécificités de son environnement ». L'évaluation de la qualité de vie ne peut pas être réduite à celle de la santé. Parmi les déterminants de la qualité de vie des patients en IRCT, la modalité de traitement a une place importante (Boini et al. 2009;Cameron et al. 2000). La greffe rénale est la modalité de traitement qui est associée à une meilleure qualité de vie ou utilité (Liem et al. 2007a;Liem et al. 2008;Wyld et al. 2012).

L'autonomie des patients conditionne à la fois les modalités de traitement proposées mais aussi la satisfaction qu'ils retirent de leur prise en charge lorsqu'ils prennent une part active à leur traitement (Kirchgeßner et al. 2006;Tong et al. 2013). Les traitements autonomes, à domicile ou dans des structures légères type autodialyse, doivent être privilégiés si possible. L'adhérence des patients aux contraintes de leur traitement, que ce soit en dialyse ou en greffe, a un impact sur l'efficacité des traitements. L'éducation thérapeutique a pour objectif d'améliorer cette adhérence.

Le choix d'un traitement de suppléance répondant aux besoins d'un patient doit être le fruit d'une concertation entre l'équipe médicale et le patient et sa famille. La décision partagée nécessite cependant de fournir des éléments d'aide à la décision relativement clairs sur les bénéfices à attendre en termes d'espérance de vie ou de qualité de vie (Morton et al. 2010;Moss 2001). En effet, chez certains patients, le bénéfice attendu des traitements en termes de qualité de vie soulève la question de l'opportunité de ne pas démarrer un traitement de suppléance et de proposer un traitement « palliatif » de confort. Cette question est particulièrement pertinente chez les personnes âgées porteurs de multiples comorbidités où l'espérance de vie attendue est modérée au prix d'une qualité de vie médiocre en dialyse ((Couchoud et al. 2009b;Kooman et al. 2012;Loos et al. 2003).

2. LE CHOIX DE LA MODALITE DE TRAITEMENT : DE NOMBREUX DETERMINANTS

En l'absence de démarche expérimentale, la connaissance des déterminants du choix en faveur d'une modalité de traitement est importante car elle conditionne les études de survie qui devront prendre en compte ces mêmes variables, afin de contourner d'éventuels biais de sélection ou de confusion.

En dehors de quelques rares contre-indications absolues ou relatives, à ce jour, il n'existe pas de consensus médical sur les indications d'une modalité de traitement par rapport à une autre (Shahab et al. 2006). Le choix de la première modalité de traitement, conditionné par des facteurs médicaux et non-médicaux, est très variable d'un pays à l'autre. Les néphrologues du Canada, des Etats-Unis, du Royaume-Uni et d'Irlande, dans une enquête par questionnaire, ont déclaré que le choix du premier traitement est fortement déterminé par la préférence des patients et par les données disponibles de qualité de vie, de mortalité et de morbidité associée (Jassal et al. 2002; Jung et al. 1999; Mendelssohn et al. 2001).

FACTEURS MEDICAUX ASSOCIES A LA PREMIERE MODALITE DE TRAITEMENT

La variabilité de la fréquence d'utilisation de la dialyse péritonéale selon l'âge des patients est très variable d'un pays à l'autre et dépend en partie de la possibilité d'avoir une aide à domicile, ce qui est le cas en France, contrairement à d'autres pays (Dimkovic et al. 2009; Dimkovic et al. 2001; Jager et al. 2004; Stack 2002; Xue et al. 2002a). En France, cette technique est privilégiée aux âges extrêmes de la vie (Couchoud et al. 2008).

FIGURE 2. EFFET DE L'AGE SUR LA PROBABILITE DE DEMARRER UN TRAITEMENT PAR DIALYSE PERITONEALE, D'APRES COUCHOUD ET AL. (COUCHOUD ET AL. 2008)

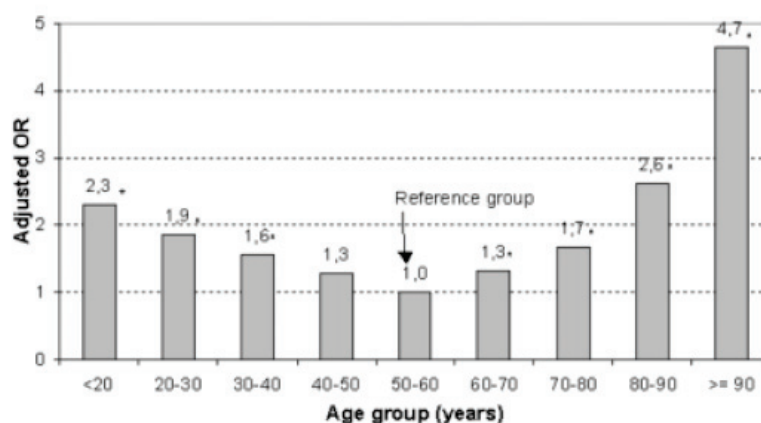


Figure 2 — Odds ratios (OR) for peritoneal dialysis selection versus hemodialysis by age group (adjusted for gender, diabetes, congestive heart failure, severe behavioral disorders, mobility and employment). *Significantly different from the reference group.

De même, l'influence du sexe dans le choix de la modalité de traitement est très variable d'une étude à l'autre (Jager et al. 2004; Jassal et al. 2002; Jung et al. 1999; Mendelssohn et al. 2001; Miskulin et al. 2002; Thamer et al. 2001).

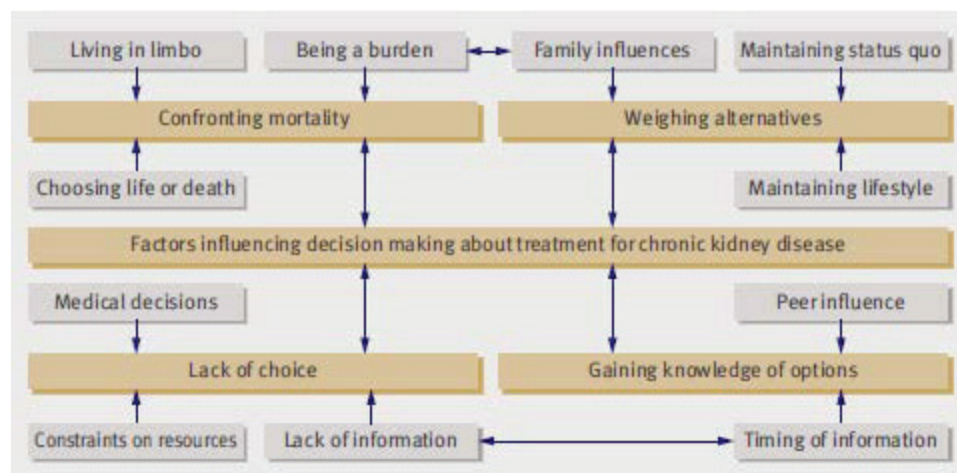
Dans une étude portant sur les données du registre français REIN (Couchoud et al. 2008), nous avons étudié les déterminants du choix de la première modalité de dialyse,

hémodialyse ou dialyse péritonéale. Les patients obèses, fumeurs, ceux avec une valeur basse d'albuminémie, d'hémoglobine ou de fonction rénale résiduelle, ceux avec une polykystose rénale ou un cancer évolutif ont une probabilité plus faible de démarrer avec une dialyse péritonéale, ce qui est concordant avec les relatives contre-indications de la dialyse péritonéale ou d'autres études publiées (Miskulin et al. 2002;Stack 2002;Xue et al. 2002a). Comme dans l'étude de Winkelmayer et al (Winkelmayer et al. 2002a), les patients avec une insuffisance cardiaque avaient une plus grande probabilité de démarrer avec la dialyse péritonéale. Par contre, ces résultats ne sont pas concordants avec ceux qui ont été présentés à l'issue d'autres études (Stack 2002). Dans notre étude, les patients avec des troubles du comportement ou des troubles de la marche avaient également une probabilité plus élevée de démarrer par de la dialyse péritonéale. De même que dans d'autres études, les patients ayant une activité professionnelle démarraient également plus fréquemment par la dialyse péritonéale (Jager et al. 2004;Miskulin et al. 2002). La place de la dialyse péritonéale pour les patients avec diabète reste largement discutée (Jaar et al. 2005;Lee et al. 2009a;Locatelli et al. 2004;Miskulin et al. 2002;Termorshuizen et al. 2003b;Vonesh et al. 2004).

ELEMENTS INFLUENÇANT LA DECISION DES PATIENTS

Une revue systématique incluant 18 études qualitatives a permis de mettre en évidence 4 thèmes majeurs rentrant en compte dans la décision et le choix d'un traitement de suppléance ou de soins palliatifs : l'attitude face à la mort, l'absence de choix possible, les connaissances acquises sur les options et le poids du contexte (Morton et al. 2010).

FIGURE 3. LES COMPOSANTS DE CHAQUE THEME IDENTIFIE COMME INFLUENÇANT LA DECISION DE TRAITEMENT, D'APRES MORTON ET AL (MORTON ET AL. 2010) .



ACCES A LA TRANSPLANTATION RENALE

L'accès à la liste d'attente puis à la greffe rénale est souvent limité aux patients jeunes sans comorbidités majeures (Bayat et al. 2006;Villar et al. 2004a;Wolfe et al. 2000). L'accès à la liste d'attente est problématique et souvent tardive pour certains sous-groupes de patients, tels que les diabétiques (Hourmant et al. 2013), même si paradoxalement, ils tireraient de cette modalité davantage de bénéfices en terme de survie relative que les autres patients (Wolfe et al. 1999a).

Aujourd'hui en France, la part de la greffe à partir de donneurs vivants est relativement modeste au regard de certains autres pays. Elle ne représente que 2% des patients prévalents en IRCT, alors qu'elle représente la modalité de traitement de plus de 20% des patients en Suède, Pays-Bas, Norvège et Islande (pays dans lequel elle est la modalité de

traitement de 44% des malades). Certains préconisent également cette technique chez les personnes âgées au regard du bénéfice attendu (Berger et al. 2011;Jassal et al. 2003).

3. LA COMPARAISONS DES MODALITES DE TRAITEMENT : DES DIFFICULTES METHODOLOGIQUES

Aucune étude randomisée n'ayant été réalisée, cette question est abordée par l'intermédiaire des données disponibles dans les registres de l'IRCT ou dans des études de cohortes. Ces études observationnelles sont limitées par les risque de biais de sélection résiduels malgré toutes les solutions méthodologiques envisagées (Jaar 2011). Ces études diffèrent également par leur degré d'ajustement sur le « case-mix » des malades et par les stratifications en sous-groupes.

COMPARAISON ENTRE HEMODIALYSE ET DIALYSE PERITONEALE

Si on se limite à la comparaison entre hémodialyse et dialyse péritonéale, plusieurs éléments sont à prendre en compte.

1. Dans la majorité des pays, les patients en dialyse péritonéale sont plus jeunes avec moins de comorbidités. En France, du fait de la possibilité d'une assistance par infirmière à domicile, la dialyse péritonéale est également proposée aux personnes âgées, fragiles. En l'absence d'essai randomisé, ce potentiel biais de sélection doit être pris en compte (Jaar 2011).
2. Durant sa vie avec IRCT, un patient peut être amené à changer plusieurs fois de modalité de traitement. En particulier, après un certain nombre d'années, soit du fait d'une diminution des capacités de clairance du péritoine, soit du fait de péritonites à répétition, les patients en dialyse péritonéale sont transférés vers l'hémodialyse. A l'inverse, mais plus rarement, certains patients en hémodialyse, du fait de problème de voie d'abord ou de mauvaise tolérance hémodynamique des séances, peuvent être transférés vers la dialyse péritonéale. La façon dont ces changements de traitement sont pris en compte peut induire des biais de sélection dans les études, d'autant plus que ces périodes de changement sont souvent associées à une surmortalité.
3. L'accès à la greffe rénale doit être pris en compte. Celui-ci dépend de l'état clinique des patients, des politiques d'inscription sur la liste d'attente ou de greffe de donneurs vivants et de la disponibilité de greffons. La sélection des patients les plus jeunes et avec un meilleur état clinique pour la greffe peut induire un biais de sélection dans les études.
4. L'effet du traitement peut varier selon le temps ou également selon certaines caractéristiques des patients. La recherche d'interaction doit être systématique.
5. La majorité des études ont pris comme critère de jugement la mortalité. Peu d'études longitudinales se sont intéressées à d'autres critères comme la qualité de vie, la satisfaction des malades, les hospitalisations ou les complications.

De nombreuses publications, qui ont fait l'objet de 2 revues critiques (Ross S et al. 2000;Vonesh et al. 2006), ont comparé la survie des patients traités par hémodialyse ou par dialyse péritonéale.

BIAIS DE SELECTION

Afin de prendre en compte les biais d'indication, la plupart des études ont utilisé l'ajustement sur différentes variables cliniques. Quelques études ont utilisé un score de propension (Jaar et al. 2005;van de Luijngaarden et al. 2011;Winkelmayer et al. 2002a). Aucune étude n'a utilisé de variables instrumentales.

Dans la comparaison hémodialyse et dialyse péritonéale sur la probabilité de décès, certains ont considéré tous les décès survenus pendant l'étude, quel que soit la dernière modalité de traitement, en affectant le patient à la toute première modalité de traitement. Il s'agit d'études « en intention de traiter ».

Le changement de traitement entre modalités de dialyse a rarement été pris en compte dans les études. Certaines études introduisent une variable dépendante du temps (Jaar et al. 2005). D'autres censurent les patients aux changements de traitement (Collins et al. 2002;Ganesh et al. 2003;Heaf et al. 2002;Stack et al. 2003) ou dans les 2 mois après un changement (Termorshuizen et al. 2003b;Vonesh et al. 2004). D'autres encore, considèrent le changement comme un échec de la modalité (Jaar et al. 2005).

La majorité des études ont censuré les patients lors du transfert vers la greffe (Collins et al. 2002;Jaar et al. 2005;Liem et al. 2007b;Mircescu et al. 2006;Termorshuizen et al. 2003b;van de Luijngaarden et al. 2011;Vonesh et al. 2004;Winkelmayer et al. 2002a). Cette solution fait l'hypothèse que la greffe rénale est une censure non informative, ce qui est très discutable étant donné que ce sont les patients les plus jeunes et les moins porteurs de comorbidités. Aucune n'étude n'a utilisé la transplantation comme variable dépendante du temps ou le calcul de l'incidence cumulée avec prise en compte de risques concurrents.

Aucune étude n'a utilisé de modèle « multi-états ».

Une étude récente a utilisé un modèle structural marginal avec pondération par les probabilités inverses d'être traité et d'être censuré, afin de prendre en compte la censure à la greffe, les changements de modalités de traitement dans le temps et l'évolution des résultats biologiques (Lukowsky et al. 2013).

INTERACTIONS

La majorité des études longitudinales ont utilisé un modèle de Cox pour analyser la probabilité de survie selon la modalité de traitement. En raison de la non proportionnalité des risques, plusieurs études ont utilisé une stratification sur le temps (Ganesh et al. 2003;Jaar et al. 2005;Liem et al. 2007b;Stack et al. 2003;Winkelmayer et al. 2002a). Certaines études ont été stratifiées sur certaines caractéristiques des patients comme l'âge (Heaf et al. 2002;Liem et al. 2007b;Mircescu et al. 2006;Termorshuizen et al. 2003b;van de Luijngaarden et al. 2011;Vonesh et al. 2004), les comorbidités (Ganesh et al. 2003;Stack et al. 2003;Termorshuizen et al. 2003b;Vonesh et al. 2004) ou le sexe (Termorshuizen et al. 2003b;van de Luijngaarden et al. 2011).

Ces stratifications induisent la répétition de tests non forcément prévus au départ avec un problème potentiel de puissance. Certaines stratifications peuvent également introduire des biais de sélection (Hernan et al. 2004).

RESULTATS

Avec prudence et en tenant compte des réserves méthodologiques précédemment discutées, les tendances suivantes semblent se dégager.

Dans plusieurs études, la dialyse péritonéale semble associée à un meilleur pronostic dans les 2 premières années suivant le démarrage du traitement de suppléance chez les gens jeunes sans trop de comorbidités (Lukowsky et al. 2013).

La prudence est de mise dans certains sous-groupes de patients. Une étude récente a montré que les patients avec insuffisance cardiaque ne tiraient pas un grand bénéfice de la dialyse péritonéale (Sens et al. 2011;Stack et al. 2003). De même, le bénéfice de la dialyse péritonéale chez les patients diabétiques est très controversé (Jaar et al. 2005;Lee et al. 2009a;Lee et al. 2009b;Marcelli et al. 1996;Termorshuizen et al. 2003b;Vonesh et al. 2004). Il semble que chez les personnes âgées, la mortalité au-delà de 2 ans soit plus élevée en dialyse péritonéale qu'en hémodialyse (Collins et al. 2002;Jaar et al. 2005;Termorshuizen et al. 2003a;Vonesh et al. 2006;Winkelmayer et al. 2002a).

Plusieurs études suggèrent par ailleurs que la satisfaction et la qualité de vie des patients est meilleure en dialyse péritonéale qu'en hémodialyse (Frimat et al. 2006;Kirchgessner et al. 2006;Rubin et al. 2004). Deux revues systématiques ne concluent pas à des différences significatives (Boateng and East 2011;Liem et al. 2007a). Ces études mettent en évidence des effets différents selon les domaines de la qualité de vie explorés ou selon l'évolution dans le temps (Merkus et al. 1999;Wu et al. 2004).

A partir des données du registre français REIN, nous avons exploré l'association entre la survie à 2 ans et diverses caractéristiques cliniques à l'initiation du traitement de suppléance chez les personnes âgées de 75 ans ou plus en utilisant un modèle de Cox, stratifié sur la région (Couchoud et al. 2007). Les patients en dialyse péritonéale avaient une mortalité identique aux patients ayant démarré en hémodialyse. Par contre, lorsque le groupe contrôle utilisé était limité aux patients ayant démarré par une hémodialyse programmée (et non dans un contexte d'urgence où le choix de la technique d'hémodialyse s'impose dans la majorité des cas), le sur-risque de mortalité était de 30%.

COMPARAISON ENTRE DIALYSE ET GREFFE RENALE

La transplantation rénale dans l'absolu répond en partie aux critères de quantité et de qualité de vie (Rabbat et al. 2000;Wolfe et al. 1999a). Mais du fait de la pénurie de greffons, de nombreux patients ne vont pas bénéficier de cette modalité de traitement, ou devront attendre longtemps dans un autre traitement de suppléance. Pour d'autres patients, cette modalité de traitement n'est pas envisagée en raison des risques estimés de la chirurgie ou des traitements immunosuppresseurs.

Par ailleurs, la comparaison entre les modalités de dialyse et la transplantation se heurte au fait que les patients transplantés sont fortement sélectionnés en faveur des cas les moins lourds.

B. PROBLEMATIQUE

Sur le plan clinique et du point de vue des patients, la survie globale des patients, pendant toute « leur vie d'insuffisant rénal », plutôt que la survie dans chaque modalité de traitement est le critère majeur que l'on devrait analyser. Mais les études sur l'approche intégrée comparant des trajectoires de patients, c'est-à-dire une succession de modalités de traitement, sont très rares (Van et al. 2000). Pourtant, ce que souhaite savoir un patient, c'est la séquence de modalités (i.e. trajectoire) qui va lui permettre de bénéficier d'une meilleure survie, et, dans la mesure du possible, avec une bonne qualité de vie.

Il manque à ce jour des études sur la survie des patients où les différentes modalités de traitement ne seraient pas comparées entre elles mais où une approche globale, qui les intégrerait de manière complémentaire, serait privilégiée.

1. LA NECESSITE D'UNE APPROCHE PAR TRAJECTOIRE

Comme déjà indiqué, la meilleure stratégie thérapeutique à proposer à un profil de patient donné, c'est-à-dire « la trajectoire idéale » tenant compte des contraintes de l'offre, n'est pas connue. Comme déjà indiqué, en dehors de quelques rares contre-indications absolues ou relatives, à ce jour, il n'existe pas de consensus médical sur les indications d'une modalité de traitement par rapport à une autre, et par conséquent, de recommandations permettant de définir des critères d'orientation des patients en fonction de leurs caractéristiques vers une technique/modalité de traitement. Par ailleurs, du fait des limites de chacune de ces modalités, un bon nombre de patients en insuffisance rénale terminale vont transiter entre ces différentes modalités.

Afin d'illustrer ces mouvements, la modalité de traitement au 31/12/2009 (provenance) et la modalité de traitement au 31/12/2011 (devenir) des patients présents au 31/12/2010 et traités en UDM à cette date sont représentées sur la figure ci-dessous, (Labeeuw and Couchoud 2013). Parmi les patients présents en UDM au 31/12/2010, seuls 60 % étaient déjà dans cette modalité l'année précédente, 40% étaient des entrées de l'année 2010 dont 15% des incidents, 14 % des transferts venant de centre et 8 % des replis de modalité plus autonome. Au 31/12/2011, 72 % étaient encore en UDM, 28% avaient quitté la modalité, à parts égales pour le décès (8%) et le repli en centre (9%), 6% vers la transplantation et 8% vers l'HD autonome.

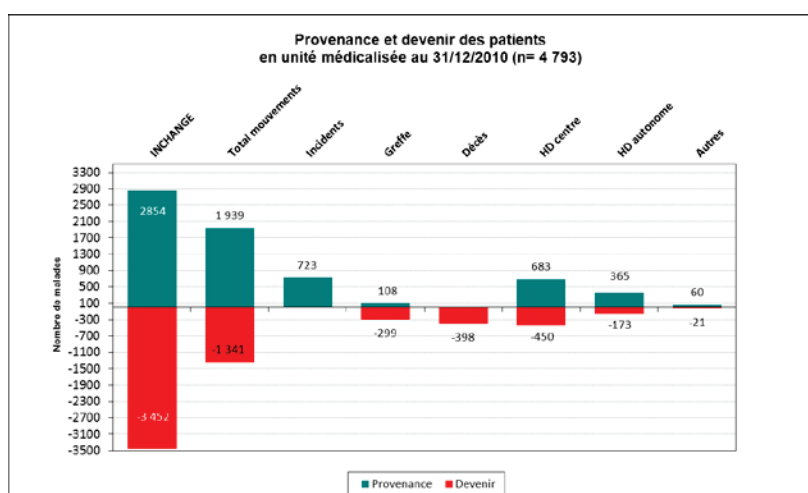


FIGURE 4. PROVENANCE ET DEVENIR DES PATIENTS EN UDM AU 31/12/2010 (DONNEES DE REIN)

Ainsi, comparer les techniques ou les modalités de prise en charge deux à deux ne permet pas de répondre à la question de la stratégie la plus adéquate pour prendre en charge les patients en IRCT. Il convient donc d'envisager les différentes modalités de traitement comme complémentaires et d'envisager les passages successifs sur des périodes de temps variables dans ces différentes modalités.

Une approche en termes de trajectoires des patients semble plus pertinente pour répondre à cette question et pour évaluer les impacts d'éventuelles évolutions de l'offre de soins ou des pratiques médicales concernant l'orientation des patients vers telles modalités.

2. LA NECESSITE D'UN MODELE STATISTIQUE

LIMITES DES DONNEES DISPONIBLES

La trajectoire complète d'un patient en IRCT, c'est-à-dire la succession des différentes modalités de traitement reçues, commence le jour du premier traitement de suppléance et se termine le jour du décès.

A partir des données du registre REIN, il n'est pas possible aujourd'hui de décrire l'ensemble des trajectoires des patients en IRCT (cf. figure 5). En effet, la reconstruction des trajectoires à partir des données disponibles dans le registre pose deux difficultés majeures :

- Un certain nombre de trajectoires observées sur les patients incidents sont dites « tronquées à droite »

Afin de démarrer la description des trajectoires, il convient idéalement de ne considérer que les nouveaux patients à partir de la date de leur premier traitement. Mais les premières régions ayant démarré en 2002, le recul maximum exploitable pour ces patients incidents est de 10 ans. Le recul n'est donc pas assez important pour avoir le temps d'observer des trajectoires complètes (jusqu'au décès) pour les patients avec survie prolongée. Au 31/12/2011, le délai observé, sur l'ensemble de la cohorte de nouveaux patients inclus dans REIN, entre le premier évènement (démarrage du traitement de suppléance) et le dernier évènement n'est que de 18.8 mois en médiane.

On ne dispose d'informations complètes que pour les patients avec survie courte, donc essentiellement les patients âgés avec de nombreuses comorbidités. Ces patients ont souvent des trajectoires simples (peu de changement de modalités). Pour les autres patients, l'information sur leur trajectoire s'arrête à la date des dernières nouvelles (« troncature à droite »). De ce fait, la place de la transplantation rénale est notamment sous-estimée en raison du délai nécessaire pour accéder à un greffon.

- Les trajectoires observées sur les patients prévalents sont dites « tronquées à gauche »

Le registre possède également des données sur les patients présents au moment du démarrage d'une région dans le registre. On ne possède pas d'information sur leurs trajectoires entre le jour du premier traitement de suppléance et le jour de l'inclusion dans REIN (« troncature à gauche »), cependant ce délai est connu. A partir de leur inclusion dans le registre, on peut suivre leur trajectoire. On est capable ainsi d'avoir une projection des données sur des trajectoires allant jusqu'à plus de 30 ans. Le fait d'intégrer les données de ces patients permet d'avoir de l'information sur les trajectoires les plus longues et de diminuer l'incertitude sur les « fins » de trajectoires.

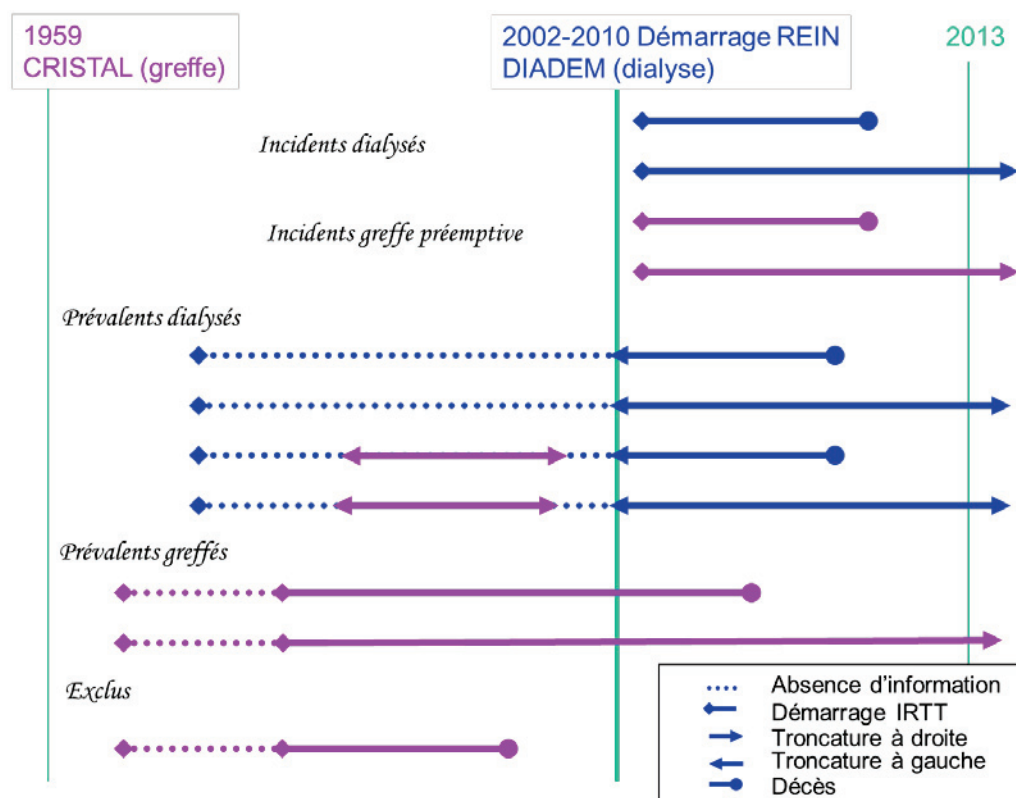


FIGURE 5. INFORMATIONS DISPONIBLES DANS LE REGISTRE REIN

Un modèle statistique adapté aux phénomènes dynamiques permet d'introduire de l'information provenant des patients incidents et des patients prévalents (« late-entry »). Les patients prévalents sont considérés dans le modèle en tenant compte de leur ancienneté depuis leur premier traitement.

RENDRE COMPTE D'UN PHENOMENE DYNAMIQUE

L'observation du nombre de patients par techniques ou modalités à différents pas de temps ne permet pas de rendre compte des passages d'un traitement de suppléance vers un autre. Les flux (entrants et sortants) de patients par technique et/ou modalités apparaissent comme des données essentielles à prendre en compte dans l'analyse de la prise en charge et de l'offre de soins.

Un modèle statistique adapté aux phénomènes dynamiques aurait pour objectifs d'estimer ces trajectoires « reconstituées » à partir des patients prévalents et incidents et ainsi de décrire le devenir de cohortes de patients.

Il n'existe pas à ce jour d'études françaises fondées sur l'analyse des trajectoires des patients en IRCT et sa représentation en termes d'évolution du nombre de patients dans chaque modalité de traitement. Un outil simple permettant de visualiser certains phénomènes « connus » mais non quantifiés serait apprécié pour sa valeur pédagogique. A titre d'exemple, l'impact faible sur le long terme du nombre de patients démarrant en dialyse péritonéale sur la part de cette technique chez les patients prévalents (médiane de survie de la technique : 26 mois²).

² Données du registre RDPLF. <http://www.rdpf.org/survie/514-survie-2010.html>

POUVOIR SIMULER DES CHANGEMENTS DE STRATEGIE

Un modèle statistique adapté aux phénomènes dynamiques permettrait, en faisant varier certains paramètres du modèle, d'évaluer les impacts de changements de pratiques.

Le modèle permettrait ainsi d'explorer des scénarios d'évolution pouvant s'affranchir des pratiques actuelles.

Quelques exemples de scénarios d'évolution dont on pourra mesurer l'impact :

- Des incitations fortes à développer le nombre de patients incidents démarrant en dialyse péritonéale (programme Gestion des risques et SROS IRCT³).
- L'augmentation du nombre de donneurs vivants (plan Greffe⁴).
- Le développement de l'éducation thérapeutique, qui permettrait peut-être d'orienter davantage de patients incidents vers le domicile ou le hors-centre.
- L'évolution des caractéristiques cliniques des patients : vieillissement de la population, augmentation du nombre de patients avec un diabète.
- L'évolution de l'offre de soins : offre de soins davantage diversifiée et développement des prises en charge de proximité (notamment UDM de proximité fonctionnant par télémedecine, DP en EHPAD).

A terme, les outils développés pourraient également servir de base à une plateforme de simulation afin d'accompagner les décideurs publics lors de la réflexion sur les schémas d'organisation des soins en régions.

³ http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_SROS.pdf

⁴ Plan greffe 2012-2016 : http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/2012_plan_greffe_vdef2.pdf

IV. ELEMENTS DE TRAITEMENT DU PROBLEME

A. CADRE GENERAL DE LA RECHERCHE

Le processus stochastique que nous souhaitons modéliser est la trajectoire des patients en IRCT au travers de leurs différentes modalités de traitement au cours du temps, jusqu'au décès.

Dans un premier temps, afin d'étudier la transition particulière qui est l'inscription sur la liste d'attente d'un greffon rénal, nous avons utilisé un modèle de mélange semi-paramétrique pour données de survie avec fraction non à risque, décrit plus loin.

Parallèlement, un modèle plus complet, basé sur 10 modalités de traitement a été développé afin de répondre à un besoin d'évaluation médico-économique des stratégies de prise en charge des patients en IRCT, en partenariat avec la HauteAutorité de Santé. Ce travail a abouti à la mise en place d'une plate-forme de simulation. Afin d'alimenter le modèle, une étude des données de coûts a été menée sur les bases médico-administratives de l'assurance maladie (SNIIRAM) disponible à la HauteAutorité de Santé. Ces coûts ont ensuite été introduits dans le modèle afin de valoriser les stratégies de prise en charge en termes d'efficience.

L'ensemble de ces analyses a pu être mené du fait de données disponibles sur les patients en IRCT grâce au Réseau REIN présenté dans le chapitre suivant.

B. LE RESEAU EPIDEMIOLOGIE ET INFORMATION EN NEPHROLOGIE

1. ORGANISATION DU RESEAU

Le « Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie » (REIN) est un système d'information d'intérêt commun aux malades et aux professionnels de santé, et plus largement aux acteurs, décideurs et institutions concernés par les problématiques que soulèvent les traitements de suppléance de l'insuffisance rénale chronique dans le champ de la santé publique. REIN a pour finalité de contribuer à l'élaboration et à l'évaluation de stratégies sanitaires visant à améliorer la prévention et la prise en charge de l'insuffisance rénale chronique. Son objectif général est de décrire l'incidence et la prévalence des traitements de suppléance de l'insuffisance rénale chronique, les caractéristiques de la population traitée, la mortalité et les modalités de traitement au moyen d'un enregistrement exhaustif et continu d'informations sur les patients (Couchoud et al. 2006).

L'organisation du REIN repose sur une collaboration étroite entre les professionnels de santé, l'Assurance Maladie, le Ministère de la Santé, l'Agence de la biomédecine, l'Institut de Veille Sanitaire, la Haute Autorité de Santé, l'Inserm, les Universités, les Sociétés Savantes et les patients tant au niveau national qu'au niveau régional. L'Agence de la biomédecine constitue le support institutionnel du réseau. L'organisation se construit autour d'un dispositif contractuel qui définit les modalités de collaboration et la contribution de chacun.

L'échelon national comporte un groupe de pilotage, un conseil scientifique et une cellule de coordination nationale. Le Groupe de Pilotage est l'instance de gouvernance du réseau. Le Conseil Scientifique oriente la politique scientifique du réseau. Il est le garant auprès de la communauté néphrologique de la bonne utilisation des données du registre, conformément à la charte de l'information.

Les échelons régionaux comportent un groupe de pilotage régional animé par un coordonnateur et une cellule d'appui épidémiologique. Les cellules d'appui épidémiologique assurent le contrôle de la qualité des informations et les analyses régionales spécifiques. Le coordonnateur régional assure la direction du groupe de pilotage régional et l'animation régionale du réseau.

Les échelons locaux du réseau sont les unités de prise en charge des patients qui recueillent les informations.

2. ORGANISATION DU REGISTRE

Depuis 2002, le Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie s'est développé progressivement sur l'ensemble du territoire français. Début 2011, les 26 régions françaises avaient intégré le Réseau.

Le registre REIN repose sur l'enregistrement continu et exhaustif d'un nombre limité d'informations pour l'ensemble des malades en IRCT. Les informations recueillies comportent des données relatives à l'identification des malades et des structures de prise en charge, la maladie rénale initiale, l'état clinique, les modalités de traitement, ainsi que les données relatives au donneur en cas de greffe rénale. Ces malades sont également suivis, au moyen de l'enregistrement continu d'un certain nombre d'événements (changements de méthode ou de modalité de prise en charge en dialyse, transferts entre structure, arrêt du traitement pour récupération de la fonction rénale, greffe rénale, arrêt fonctionnel du greffon, décès) et d'un suivi annuel.

Le recueil des informations se fait dans les unités de prise en charge des patients, à partir du dossier médical. Puis les informations sont saisies sur une base informatique.

Le recueil des informations concernant la greffe se fait par l'application CRISTAL (application nationale de gestion de la liste d'attente de greffe et de l'attribution d'organes) développée à l'Agence de la biomédecine (Strang et al. 2005a).

Pour les données concernant la dialyse, le respect des dynamiques régionales existantes a conduit au développement d'outils de recueil variables selon les régions (informatique ou papier, centralisé ou délocalisé). Cette approche pragmatique a eu pour avantage d'accélérer le démarrage du dispositif et son appropriation mais pour inconvénient, outre les coûts de développement et de maintenance, de rendre plus complexe l'agrégation des données, avec un risque d'hétérogénéité des données qui doit être géré. A terme, l'ensemble des régions se servira de l'outil DIADEM développé par l'Agence de la biomédecine, actuellement disponible dans 25 régions. Cette application s'intègre dans le système d'information de l'Agence de la biomédecine de manière à utiliser les dispositifs de sécurité et de confidentialité déjà mis en place (portail d'accès et authentification des utilisateurs) et les applications déjà existantes (gestion des annuaires et référentiels). En outre, cette application de recueil national des données concernant les patients dialysés partage des ressources avec CRISTAL, notamment en ce qui concerne l'identification unique des patients et la gestion des formulaires de saisie.

La qualité des données est régulièrement contrôlée en région par les attachés de recherche mais également au niveau national. Des audits réguliers sont mis en place (A.Deshayes et al. 2010; Couchoud et al. 2013).

C. UNE TRANSITION PARTICULIERE : L'ACCES A LA LISTE D'ATTENTE NATIONALE D'UN GREFFON RENAL

1. INTRODUCTION

Même chez les jeunes, un certain nombre de patients en IRCT démarrant un traitement par dialyse ne seront jamais inscrits sur la liste d'attente alors que d'autres vont l'être dans un certain délai (cf. figure 6). Afin d'étudier la probabilité et le délai d'inscription sur la liste d'attente d'une transplantation rénale, on a utilisé un modèle de mélanges pour survie avec fraction non à risque ou « model cure rate » ou « mixture model ».

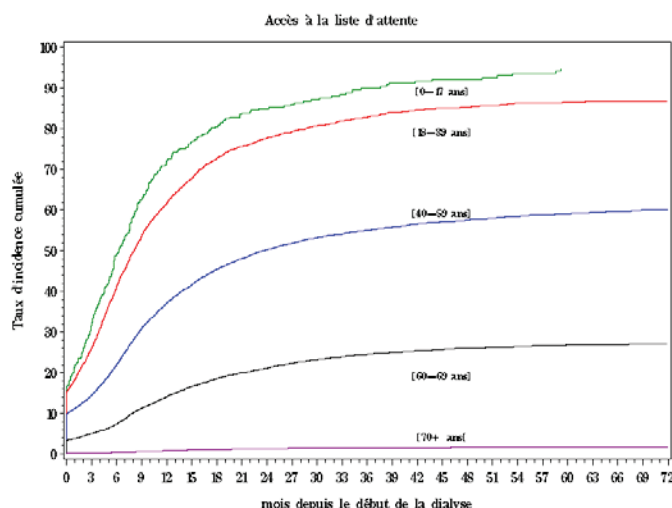


FIGURE 6. TAUX D'INCIDENCE CUMULEE POUR L'ACCES A LA LISTE NATIONALE D'ATTENTE D'UNE GREFFE DE REIN DES NOUVEAUX PATIENTS DIALYSES AU COURS DE LA PERIODE 2002-2011, SELON L'AGE (DONNEES REIN)

2. UN MODELE DE MELANGE POUR DONNEES DE SURVIE AVEC FRACTION NON A RISQUE

Les modèles de « survie » standard sont inappropriés lorsqu'ils ignorent la distinction entre 2 populations présentes dans les échantillons observés. En effet, les fonctions de survie sont monotone décroissante avec une limite à l'infini qui est nulle.

$$S(0) = 1 \text{ et } \lim_{t \rightarrow \infty} S(t) = 0$$

Or dans le cas particulier qui nous intéresse, on observe un plateau à une valeur non nulle, vers 48 mois après le démarrage de la dialyse (cf. figure 2).

$$\lim_{t \rightarrow \infty} S(t) > 0$$

Le modèle que nous avons utilisé permet de tenir compte du fait qu'un certain nombre de patients ne vont pas subir l'évènement d'intérêt (dans notre cas, l'inscription sur liste d'attente), même après une longue période d'observation. En d'autres termes, le modèle permet donc de prendre en compte une certaine hétérogénéité de la population vis à vis du risque de subir l'évènement.

La survie va donc être modélisée par un modèle de mélanges qui estime d'une part la fraction des patients qui ne vont pas être inscrits et d'autre part la fonction de survie pour les patients susceptibles d'être inscrits.

Soit, $U = 1$ individu à risque d'observer l'évènement, $U = 0$ individu non à risque

La fonction de survie conditionnelle peut s'écrire ainsi :

$$\lim_{t \rightarrow \infty} S(t | U = 1) = 0$$

On cherche à estimer à la fois p la proportion d'individu à risque et la fonction de survie conditionnelle $S(t | U=1)$, en tenant compte d'un certain nombre de variables explicatives. La fonction de survie marginale peut s'écrire :

$$S(t) = (1 - p) + p S(t|U = 1)$$

Si $p=1$, c'est-à-dire que tous les patients sont à risque d'observer l'évènement, on revient à un modèle de survie classique.

p sera estimé par un modèle de régression logistique classique dans lequel on peut introduire les variables explicatives pertinentes.

La fonction de survie peut être modélisée de façon paramétrique (par une fonction monotone décroissante comme les fonctions exponentielle, Weibull ou LogNormal) ou de façon semi-paramétrique avec un modèle à risque proportionnel par exemple :

$$S(t|z, x) = 1 - p(z) + p(z)S_0(t|U = 1) \exp(\gamma x)$$

z : variables explicatives sur p , x : variables explicatives sur la survie.

La vraisemblance du modèle s'écrit :

$$L(y, \beta) = \prod_{i=1}^n \{p_i(z_i) f(t_i | U = 1, x_i)\}^{\delta_i} * \{(1 - p_i(z_i) + p_i(z_i) S(t_i | U = 1, x_i))\}^{1-\delta_i}$$

δ_i est la variable de censure, $\delta_i=1$ quand t_i n'est pas censuré, $\delta_i=0$ dans les autres cas.

L'utilisation de l'algorithme "Expectation-Maximization" a été proposée pour l'estimation des paramètres du modèle de mélange à risques conditionnels proportionnels. Dans notre étude, nous avons utilisé la macro SAS développé par Corbière et al (Corbière and Joly 2007).

3. RESUME DE L'ARTICLE 1

Contexte. L'inégalité d'accès à la liste d'attente d'un greffon rénal, en faveur des hommes, a été retrouvée depuis longtemps dans de nombreuses études. Les divergences de résultats parmi les études disponibles peuvent être expliquées par des approches analytiques différentes ou des contextes nationaux différents. Dans cette étude nous avons analysé les données du registre REIN en utilisant un nouveau modèle dans le but de déterminer si le sexe féminin est associé à une plus faible probabilité d'être inscrit ou un temps plus long avant l'inscription sur la liste d'attente, ou les deux.

Méthodes. L'effet du sexe sur l'accès à la liste d'attente nationale a été examiné chez 9 497 hommes et 5 386 femmes, âgés de 18 à 74 ans et qui ont démarré un traitement de suppléance entre 2002 et 2009. Nous avons utilisé un modèle de mélanges à risques conditionnels proportionnels avec fraction non à risque, ajusté sur l'âge, l'activité professionnelle et 11 comorbidités ou handicaps.

Résultats. Les femmes étaient plus jeunes, moins souvent en activité et avaient moins de comorbidités. A la fin du suivi, 33.8% des hommes et 34.1% des femmes avaient été inscrits

sur la liste d'attente. Après prise en compte des facteurs confondants potentiels, notre modèle a permis de montrer que les femmes avaient une probabilité moindre d'être inscrite (OR =0.69, IC95% 0.62-0.78) et une durée plus longue entre le démarrage de la dialyse et l'inscription (HR 0.89, IC95% 0.84-0.95). Cette disparité touchait essentiellement les femmes plus âgées, sans activité professionnelle ou avec un diabète et était plus prononcée dans certaines régions de France.

Conclusions. Cette inégalité de genre, mal expliquée nécessite des études complémentaires pour en comprendre les déterminants.

4. ARTICLE PUBLIÉ 1

A new approach for measuring gender disparity in access to renal transplantation waiting lists. *Transplantation*. 2012. Sep 15;94(5):513-9.

Cécile Couchoud, MD, MSc, Sahar Bayat, MD, PhD, Emmanuel Villar, MD, PhD, Christian Jacquelinet, MD, PhD, René Ecochard MD, PhD, on behalf of the REIN registry.

INTRODUCTION

Among non-medical factors influencing access to renal transplantation (Vamos et al. 2009), gender inequity, favoring men, was first shown many years ago and has been regularly found in US data analyses. (Abbott et al. 2003; Bloembergen et al. 1997; Garg et al. 2000; Goldfarb-Rumyantzev et al. 2011; Patzer et al. 2009a; Segev et al. 2009; Soucie et al. 1992; Wolfe et al. 2000) Relatively few studies have explored the situation in Europe: two studies in the United Kingdom found similar results, (Oniscu et al. 2003a; Ramanan et al. 2010) but three further studies, two from France and one from the United Kingdom found no association between gender and access to transplantation. (Bayat et al. 2006; Dudley et al. 2009a; Villar et al. 2004b)

In our view, different analytical approaches to the data and different national settings might explain these discrepancies. Because the women patients in any given age class are often older than men in the same class, some of the gender effects found in some studies might be due to adjustments for age expressed in classes. When possible, accordingly, age should be analyzed as a continuous variable, to explore this bias. (Royston et al. 2006) In addition, survival analysis methods such as the Kaplan-Meier method, log-rank test, and Cox proportional hazards regression are commonly used to analyze the effect of gender on waiting list access. (Abbott et al. 2003; Bloembergen et al. 1997; Garg et al. 2000; Gaylin et al. 1993; Goldfarb-Rumyantzev et al. 2011; Oniscu et al. 2003a; Patzer et al. 2009a; Ramanan et al. 2010; Wolfe et al. 2000) Unfortunately, these common methods may be inappropriate in that they assume that if complete follow-up were possible for all patients, each would eventually experience the event of interest (inclusion on the waiting list). But a substantial proportion of the patients included in these waiting-list studies will never have access to the waiting list, even after an extended follow-up. It might therefore be unreasonable to consider those never-listed patients as censored observations from the same population as those that are listed. Moreover, Cox proportional hazards regression models do not allow separate analyses of the probability of being listed and the time until listing.

We propose to use a semi-parametric regression cure model with the data from the French ESRD registry to analyze access to the renal transplantation waiting list for patients starting dialysis, in a way that will allow us to determine whether female gender is associated with a lower probability of being listed, with a longer time until listing, or both. This mixture model combines a logistic regression model to estimate the probability of being listed with a conditional proportional hazards model to estimate the latency part of the model (time to listing among the eligible patients).

POPULATION AND METHODS

Population

The French REIN registry is intended to include all ESRD patients on RRT — either dialysis or transplantation — living in France, including the overseas districts (Couchoud et al. 2006).

This analysis included 18,408 incident patients aged 18-74 years who began dialysis between January 1, 2002, and December 31, 2009, in 19 regions.

Patients over 75 were excluded because their probability of being listed is negligible. Pediatric patients were also excluded because transplantation is the treatment of choice for this group. Patients who started with a preemptive graft were excluded because our aim was to study access to the renal transplantation waiting list for dialysis patients. Patients registered for retransplantation were also excluded as not incident ESRD patients.

Data

Baseline information at dialysis initiation included age, gender, work status and comorbidities (details are given in a supplementary digital file). Students, workers and unemployed persons were considered to be active, that is, in the labor force or school; people who were retired, homemakers, and others were considered to not be working or out of the labor force. After verification that the data were compatible with linearity, age was included in the model as a continuous variable.

Inclusion on the waiting list was analyzed on occurrence from the first day of dialysis up to the study end point on December 31, 2010. For 547 men (13.9%) and 369 women (16.1%), inclusion on the waiting list preceded the start of dialysis (preemptive inscription). In that case, time to inclusion was set to one day. In France, waiting list registration is mandatory for both cadaveric and living donors. Both types of donor were included in our study.

Statistical analysis

Patients' characteristics were compared by gender with Chi-square tests for qualitative characteristics and t-tests for age.

To analyze the association between gender and the probability of being listed and the time to listing (latency), we used a mixture model (Farewell 1982; Taylor 1995). In this model, we assumed that our population could be divided in two distinct groups of patients, those who might eventually be listed (eligible patients) and those who would never be listed (ineligible patients). Our semi-parametric regression cure model combined a logistic regression model to estimate the probability of being listed with a conditional proportional hazards model to estimate the latency part of the model (time to listing among the eligible patients).

All the multivariate analyses were adjusted for age, work status, and comorbidities. Only the effect of gender is presented in this article. The following interactions were tested with a "classical" logistic regression: gender*diabetes, gender* professional activity and gender*age.

Some reports in the literature suggest that age, diabetes and work status may affect women disproportionately (Bloembergen et al. 1997; Carrero et al. 2011; Goldfarb-Rumyantsev et al. 2011; Segev et al. 2009; Villar et al. 2009). Accordingly we conducted subgroup analyses. Age and professional status were combined in 3 groups (active, nonworking younger than 60 years and nonworking 60 years or older). Age and diabetes were combined in 3 groups (non-diabetic, diabetic younger than 60 years and diabetic 60 years or older).

To investigate geographic variability, one subgroup analysis according to the organization of organ procurement zones in France.

Statistical analyses were performed with SAS software, version 9.0 (SAS Institute, Inc., Cary, NC). The parameters were estimated by maximizing the likelihood with EM algorithm based

on the work of Peng(Peng and Dear 2000) and Sy,(Sy and Taylor 2000) with an SAS macro developed by Corbière et al.(Corbiere et al. 2009)

RESULTS

Between 2002 and 2009, 11,631 men and 6,777 women aged 18-74 years started dialysis for ESRD. Complete data were available for 9,497 men and 5,386 women, and they were included in the analysis. Missing values resulted in the exclusion of 3,525 patients from the final model. The patients excluded were more often women (39.5% vs. 36.2%), were the same age (mean age 59.2 years vs. 59.4 years) and were placed on the waiting list at the same rate (33.8% vs. 33.9%) as those who were included. Some sensitivity analyses concerning missing data and preemptive transplantation are presented in a supplementary digital file.

Patients' characteristics according to gender

Women were younger (58.9 years vs. 59.6, $p<0.005$), less likely to be working or have any associated comorbidities except diabetes (same frequency in both genders) and had severe behavior disorders more often (Table 1). The median time from the first day of dialysis up to the study end point on December 31, 2010, was 44.4 months for men and 44.2 months for women.

Access to the waiting list according to gender

At the study end point, 33.8% of the men and 34.1% of the women were included on the renal transplantation waiting list ($p=0.95$). Median time from first dialysis to transplantation wait-listing was 8.3 months in men and 8.0 months in women ($p=0.73$). Female gender was associated with lower access to the waiting list after adjustment for comorbidities, age, and work status. Our model suggests that gender has a greater effect on the probability of being listed (OR 0.69, 95%CI 0.62-0.78) than on the time to listing (HR 0.89, 95%CI 0.84-0.95).

The results of a standard logistic regression and a standard Cox proportional hazards regression on our data, adjusted for the same variables are presented in a supplementary digital file.

The results according to age, diabetes, and work status showed that gender affected the listing rate disproportionately for elderly nonworking women and for women with diabetes (Table 2). The probability of listing for women over 60 years with diabetes was one third that of their male counterparts, even after adjustment for 10 comorbidities or disabilities. The gender effect differed between zones, but always favored men. These results were not correlated with the number of cadaveric donors or any organ shortages in those zones. The probability of listing for women was lowest in the west and northwest zones, although these areas are at diametrically opposite ends of the organ shortage spectrum. The western zone has the highest rate of cadaveric organ removal and the lowest organ shortage rate in France. In the southwest, where renal transplantation is also high, women have the same probability as men of being listed but their time to listing is longer. In the east, we observed no gender disparity, but the level of renal transplantation was the lowest in France and organ shortage high.

Reasons for not being listed

At the study end point, 9840 patients remained unlisted. The main reason — for both sexes and both age groups — was a medical contraindication (Table 3). In both age groups, a

slightly higher percentage of women than men refused to be listed. The reasons for refusal were not recorded in detail for 15% to 25% of the patients.

DISCUSSION

Our semi-parametric regression cure model shows that in France, as in the US, after potential confounders are taken into account, women have a lower probability of inclusion on the transplantation waiting list and a longer time until listing. This disparity affects predominantly older nonworking and diabetic women and is more pronounced in some zones than in others.

Table 4 summarizes 13 studies that have analyzed factors associated with access to kidney transplantation waiting lists. Eight of them used a Cox proportional hazard model to analyze the impact of gender.(Abbott et al. 2003;Bloembergen et al. 1997;Garg et al. 2000;Goldfarb-Rumyantzev et al. 2011;Oniscu et al. 2003a;Patzer et al. 2009a;Villar et al. 2004b;Wolfe et al. 2000) The adjusted hazard ratios between the studies varied from 0.70 to 0.94, and all but one study(Villar et al. 2004b) showed women at a disadvantage regarding access to the waiting list. Our results show a similar pronounced gap, with women 31% less likely to be waitlisted, after adjustment for comorbidities, age, and work status. For elderly women with diabetes the probability is 60% less than that for elderly men with diabetes.

The two recent studies — one from a French region and the other from the United Kingdom — that did not find an association between gender and access to transplantation also did not include gender in their multivariate analysis.(Bayat et al. 2006;Dudley et al. 2009a) In fact, the proportion of patients listed in our study was similar in women and in men. But because the women were younger and had less comorbidity, one might have expected that they would account for a higher proportion of the waiting list: gender became a significant factor in our study only in the multivariate approach.

While one study(Garg et al. 2000) found no significant interaction between gender and other demographic factors, including age, two others(Bloembergen et al. 1997;Segev et al. 2009) reported a marked disparity in older women. One study (Segev et al. 2009) found an interaction with comorbidity, with a marked disparity in patients with diabetes or cardiovascular disease. We found an interaction between gender and both work status ($p=0.05$) and diabetes ($p<0.001$). The gender gap was more pronounced in nonworking women and women with diabetes. We found no interaction with age alone; the disparity between men and women in both age groups was equal. But age became a discriminatory factor for nonworking women and women with diabetes.

Oniscu and coll. showed that in the subgroup of listed patients, the median time until listing was similar for men and women (5.95 months for each), results similar to ours(Oniscu et al. 2003a).

The causes of these gender-based inequities are not well understood. In his review, R. Jindal (Jindal et al. 2005) discussed a number of possible factors that might explain gender disparity in transplantation. They could be patient physical or sociologic factors, but also might be related to the attitudes of patients and of their medical caregivers. These factors could affect the probability of being listed or the time until listing.

Some authors have suggested that women face financial barriers.(Garg et al. 2001) Because in the US patients must have a source of funding for transplantation before being listed, lower access to the transplant waiting list might be due to a problem of affordability. Because the national health insurance system covers the entire population in France and in

the UK, access to transplantation should not be limited by poverty, and there is no reason it should disadvantage women in these two countries.

Women may perceive greater risks and be less willing to accept either surgery or the side effects of immunosuppressive treatments. In our study, the percentage of patients who refused to be listed was slightly higher among women (3.4% versus 2.3%) and was at least 5.8% among women under 60 years. McCauley and coll(McCauley et al. 1997) found in an analysis of 275 questionnaires that the most common reason for not referring women to transplantation was that they declined the transplant option. Part of the explanation may lie in the women's social environment or marital status. Women may have less encouragement from their family or friends, less social support in negotiating the multiple steps necessary before transplantation. A study by Alexander and coll. reported that women were less likely to completely satisfy the 3 criteria for placement on the waiting list (medical suitability and possible interest, definite interest, and completion of the pretransplant workup).(Alexander and Sehgal 1998) Nonetheless, the possibility of pregnancy after transplantation should be a good reason for young women to ask to be listed.

As suggested by Jindal, educational programs that explain the benefits and risks of all renal replacement therapy options systematically for all the patients with chronic kidney disease might encourage women to request listing, if these programs include women and ensure their participation.(Jindal et al. 2005)

Some part of the explanation might also lie with health care professionals. A national random survey of 271 US nephrologists showed that female gender was associated with a decreased likelihood that nephrologists would recommend renal transplantation.(Thamer et al. 2001) The study, based on standardized hypothetical patient scenarios did not, however, explore the reasons for these results. Note that the majority of the survey respondents were male (85%). Physicians might have some concerns about patient outcome after transplantation, with effects such as steroid-induced osteoporosis. As well, some women might be discouraged from seeking listing because a high level of HLA immunization reduces their possibility of receiving a renal graft. The question of noncompliance after transplantation has also been discussed. In the survey mentioned above,(Thamer et al. 2001) a main factor associated with low rates of recommendation for renal transplantation was history of noncompliance. Yet, after transplantation, male recipients might well be more likely to be nonadherent (Chisholm et al. 2007).

Severe psychiatric disorders were slightly more frequent among the women in our study, but this item was included in our model. Social adaptability, including educational level, employment status, and income are factors that might influence physicians,(Goldfarb-Rumyantzev et al. 2011;Soucie et al. 1992) who might privilege patients already employed, that is, men. As shown in our study, nonworking women were discriminated against more than working women were. Ramanan and coll. found, as we did, significant inter-center variability in access to the renal transplant waiting list, variability that cannot be explained by variations in case mix.(Ramanan et al. 2010)

Educational programs directed at medical professionals and routine reporting of indicators of disparity might help doctors to correct their unintentional discrimination.(Jindal et al. 2005)

The comorbidities collected for the registry might not reflect the clinical conditions that contribute to the medical decision to put one patient on the waiting list ahead of another. Our results might thus reflect not disparity but an objective evaluation and selection process. More than 70% of the patients not listed at the end point of our study had a medical

contraindication (71.6% in men and 71.1 in women). Some authors have suggested that some subgroups of women on dialysis might be at a higher risk of death.(Carrero et al. 2011;Villar and Labeeuw 2008) Gender was not a risk factor for death in our cohort, however (data not shown). Accordingly, it is very unlikely that the disparity we observed is explained by potential competitive risk (women not being listed because of earlier death). In view of the lack of formal guidelines for assessing the risk of death and contraindications, experience often determines the conclusions about this risk.

Organization barriers are among the factors that may explain the longer time until listing. Gender is not associated with late referral (Navaneethan et al. 2008) and is thus unlikely to explain delays in initiating the pretransplant evaluation. On the other hand, Kullgren and coll. showed, in their study of nonfinancial barriers that lead to unmet need or delayed care among U.S. adults, that women had higher prevalences than men of accommodation barriers and availability barriers. Women caring for a family or without a drivers' license might find it more difficult to follow the pretransplant assessment procedures. Because better organization might resolve these problems further studies are needed to explore specifically these barriers among dialysis patients who might be listed for transplantation.

Major strengths of this study include its analysis of a large set of patient characteristics and its use of an appropriate method to take into account the fact that some patients will never be listed. When one plan to promote changes in clinical practices or in healthcare, the use of a semi-parametric regression cure model may be more appropriate than a Cox model when one conjecture that the factors related to a decision (registration) and the factors delaying this decision might not be the same.

Our findings should nonetheless be interpreted in light of the following limitations. The first is that it is an observational study. No inferences can be drawn about causality or the mechanism of the observed associations. Although the Rein registry collects and records many types of comorbidities, we cannot exclude the possibility that unmeasured clinical factors that are unequally distributed between men and women affected our results. Moreover, data were not available to adjust for social factors or patients' preferences.

The causes of these gender-based inequities are not well understood. For the first time we were able to show with an appropriate method that women have a lower probability of being listed and a longer time until listing. To overcome unintentional discrimination by male health professionals, a systematic assessment for renal transplantation should be discussed for every patient on dialysis. Finally, acceptability barriers that might explain the higher refusal rates by women must be identified and analyzed in detail and, to the extent possible, these barriers dismantled. Finally, an educational program for new dialysis patients should then provide objective information on the advantages of renal transplantation.

TABLE 1. CLINICAL CHARACTERISTICS OF INCIDENT PATIENTS AT DIALYSIS INITIATION, ACCORDING TO GENDER.

Patients' characteristics at dialysis initiation	Male n= 9,497 %	Female n= 5,386 %	p value
Age (years)			0,0207
18-44	9,1	10,1	
45-64	48,3	49,4	
65-74	42,6	40,6	
Professional activity			<,0001
Active			
Worker	17,2	11,6	
Student	0,5	0,8	
Unemployed	1,8	1,3	
Nonworking			
Nonworking	16,3	15,9	
Retired	47,4	37,5	
At home	0,2	14,7	
Unknown	16,8	18,2	
Diabetes	37,0	38,2	0,18
Type 1	12,2	13,0	
Type 2	87,8	87,0	
Arteriosclerosis disease			
Coronary heart disease	25,2	15,0	<,0001
Peripheral vascular disease	22,8	13,6	<,0001
Cerebrovascular disease	9,4	7,7	0,0004
Congestive heart failure	22,7	18,8	<,0001
Dysrhythmia	15,0	11,7	<,0001
Chronic respiratory disease	11,9	6,5	<,0001
Active malignancy	9,6	8,0	0,0011
Cirrhosis	3,4	2,1	<,0001
HIV	0,7	0,3	0,0002
Severe psychiatric disorder	3,3	4,5	0,0001

TABLE 2. RESULTS OF THE SEMI-PARAMETRIC REGRESSION CURE MODEL ACCORDING TO SUBGROUPS OF AGE, DIABETES, WORK STATUS AND GEOGRAPHICAL ZONE.

Ratio of inclusion on the waiting list, women vs. men	n	mixture model: logistic part*				mixture model: survival part*			
		OR	95% CI	p value		HR	95% CI	p value	
Total population	14883	0,69	0,62	0,78	<,0001	0,89	0,84	0,95	0,0001
< 60 years	6471	0,78	0,68	0,89	0,0002	0,94	0,88	1,00	0,15
>= 60 years	8412	0,73	0,64	0,82	<,0001	1,00	0,89	1,13	0,91
Active patients	2585	1,35	0,96	1,90	0,09	0,91	0,83	1,01	0,08
Nonworking patients	9728	0,73	0,65	0,82	<,0001	0,96	0,88	1,04	0,29
Nonworking patients under 60 years	2764	0,88	0,75	1,05	0,16	0,93	0,83	1,03	0,15
Nonworking patients aged 60+ years	6964	0,73	0,64	0,84	<,0001	1,00	0,87	1,15	1,00
Patients without diabetes	9310	0,91	0,80	1,04	0,15	0,91	0,85	0,97	0,00
Patients with diabetes	5573	0,51	0,43	0,60	<,0001	1,03	0,90	1,19	0,68
Patients with diabetes under 60 years	1710	0,78	0,63	0,96	0,02	0,93	0,79	1,09	0,38
Patients with diabetes aged 60+ years	3863	0,39	0,30	0,50	<,0001	1,16	0,87	1,55	0,30
East	1671	0,90	0,68	1,19	0,4531	0,95	0,80	1,13	0,54
Southeast	3334	0,82	0,68	0,99	0,04	0,86	0,77	0,97	0,01
South Mediterranean	3742	0,81	0,67	0,98	0,0325	1,03	0,91	1,16	0,63
Southwest	1408	0,90	0,65	1,24	0,53	0,77	0,64	0,93	0,01
West	1569	0,62	0,46	0,83	0,0013	0,98	0,84	1,15	0,81
Northwest	3159	0,67	0,55	0,81	<,0001	0,90	0,78	1,03	0,13

* adjusted for 10 comorbidities +/- age, diabetes and work status according to selection

TABLE 3. REASONS FOR NOT BEING ON THE WAITING LIST AT STUDY END-POINT
ACCORDING TO GENDER AND AGE

Reasons for non being on the waiting list	Male	Female	p value
Under 60 years (n)	1 615	1 005	
	%	%	
Medical contraindication	53,5	54,2	0,1209
Under assesment before registration	17,2	16,6	
Patients refusal	4,4	5,8	
Other reason	8,8	10,2	
Missing data	16,2	13,2	
Over 60 years (n)	4 677	2 543	
	%	%	
Medical contraindication	77,8	77,8	0,0005
Under assesment before registration	4,4	2,8	
Patients refusal	1,5	2,4	
Other reason	4,8	5,5	
Missing data	11,5	11,5	

TABLE 4. STUDIES COMPARING THE EFFECT OF GENDER ON INCLUSION ON THE WAITING LIST

Source	Population	Statistical methods	Results: ratio of inclusion on the waiting list, women vs. men
Bloembergen 1997	Michigan kidney registry database, 1984-1989, 5,026 incident patients < 65 years	Cox proportional hazards model, adjusted for age, race, ESRD cause, region, ESRD incidence year	HR = 0.75 p<0.0001 interaction with age
Wolfe 2000	USRDS database, 1991-1996, 228,552 incident patients < 70 years	Cox proportional hazards model, adjusted for age, race, ESRD cause, region, ESRD incidence year	HR = 0.84 p<0.0001
Garg 2000	US nationally representative cohort US, 1986-1993, 7 594 incident adults	Cox proportional hazards model, adjusted on age, race, income, education, marital status, cause of ESRD, year of ESRD onset, comorbidities, residency, and facility ownership type.	HR = 0.82 (0.72-0.93)
Abbott 2003	USRDS database, 1995-1997, 19 150 incident patients	Cox proportional hazards model, adjusted for age, race, comorbidities, cause of ESRD, albumin, ESRD network, BMI	HR = 0.82 (0.76-0.87)
Villar 2004	Multicenter cohort, 1995-1998, 306 patients < 70 years	Cox proportional hazards model, adjusted for age, ESRD incidence year, comorbidities, centre, late referral, country of birth	HR=1.19 (0.78-1.80)
Oniscu 2006	Scottish renal registry, 1989-1999, 4,115 incident adults	Cox proportional hazards model, adjusted for age, social deprivation, distance to transplant center, primary renal disease, type and year of first treatment.	HR = 0.81 p<0.0001
Patzer 2009	North Carolina, South Carolina and Georgia, 1998-2002, 35 346 incident patients	Cox proportional hazards model, adjusted for age, distance to transplantation facility, comorbidities, BMI, albumin, ASE, rurality	HR = 0.88 (0.82-0.96)
Goldfarb-Rumyantzev 2011	USRDS database, 1990-2007, 3,407 incident adults	Cox proportional hazards model, adjusted for age, race, comorbidity index, BMI, hemoglobin, creatinine, social adaptability index	HR = 0.94 (0.80-1.10) p=0.436
Soucie 1992	North Carolina, South Carolina and Georgia, 1989-1990, 8,315 prevalent and incident patients	Logistic regression model, adjusted for age, race, education, employment, marital status, functional and nutritional status, comorbidities	black female OR = 0.66 (0.51-0.87) white female OR = 0.88 (0.65-1.18)
Bayat 2006	French community based network, 1997-2007, 1 725 incident adults < 80 years	Logistic regression model, adjusted for age, comorbidity, albumin, type of center	No association in univariate analysis (p=0.67)
Dudley 2009	UK renal registry, at 31 December 2003, 12,401 prevalent adults	Multilevel logistic regression model, adjusted for age, comorbidity, primary diagnosis, graft number, ethnicity, social deprivation, center-specific factors	No association in univariate analysis (p=0.77)
Segev 2009	USRDS database, 2000-2005, 563,197 incident adults	Generalized linear model adjusted on age, insurance, BMI, cause of ESRD, ASE, comorbidities	RR= 0.89 (0.88-0.90) interaction with age
Ravanan 2010	UK renal registry, 2003-2005, 16 202 incidents patients < 65 years	Logistic regression model, adjusted for age, ethnicity, primary renal diagnosis	OR = 0.78 (0.67-0.91), p=0.002

D. MODELISATION DE LA TRAJECTOIRE DES PATIENTS EN IRCT

1. INTRODUCTION

L'évolution clinique d'un patient en IRCT peut être décomposée en une suite d'états de santé mutuellement exclusifs qui correspondent aux différents traitements de suppléance. Nous avons développé un outil permettant de modéliser la trajectoire des patients en IRCT dans les différentes modalités de traitement : techniques (hémodialyse, dialyse péritonéale et greffe) et lieu de prise en charge (centre, unité de dialyse médicalisée, unité d'autodialyse, domicile). L'outil devra servir à la fois à décrire les trajectoires actuelles, mais aussi simuler des trajectoires futures.

2. UN MODELE DE CHANGEMENT D'ETAT SUR DONNEES GROUPEES

L'outil à développer devait répondre aux contraintes des données disponibles, en particulier, il devait permettre de prendre en compte l'information apportée par les patients prévalents ayant des anciennetés variables (troncature à gauche), mais également les patients toujours vivant à la fin du suivi (troncature à droite).

Un modèle de changement d'état sur données groupées a été choisi. Ce ne sont pas les écarts de volumes, mais les flux entre compartiments qui sont modélisés par un système d'équations différentielles.

Le nombre de compartiments utilisés est de 11 : 10 modalités de traitement plus le décès. Le nombre de transitions entre compartiments s'élève donc à 100.

Etant donnée l'évolution dans le temps des taux de transitions, 7 périodes de temps ont été utilisées depuis le démarrage du traitement de suppléance : [0-6] mois,]6-12] mois,]12-18] mois,]18-24] mois,]24-36] mois,]36-60] mois, and]60-180] mois. Ainsi, pour chaque simulation, ce sont 700 taux de transitions qui sont utilisés.

Afin de prendre en compte des trajectoires différentes et afin de faciliter l'interprétation des résultats, l'analyse a été stratifiée selon 3 groupes d'âge (18-44, 45-69 et 70 ans ou plus) et le statut diabétique, pour lesquels certaines stratégies thérapeutiques sont plus pertinentes.

La Figure 7 représente le modèle pour trois modalités de traitements. Pour le modèle à 10 modalités de traitement la partie gauche de ce schéma contient 10 compartiments ainsi que toutes les transitions possibles entre les compartiments.

Le compartiment « Sorties » correspond aux patients perdus de vue (transfert vers une région non encore dans le registre) ou tronqués à droite.

Le compartiment « Entrées » correspond aux patients tronqués à gauche (entrées tardives).

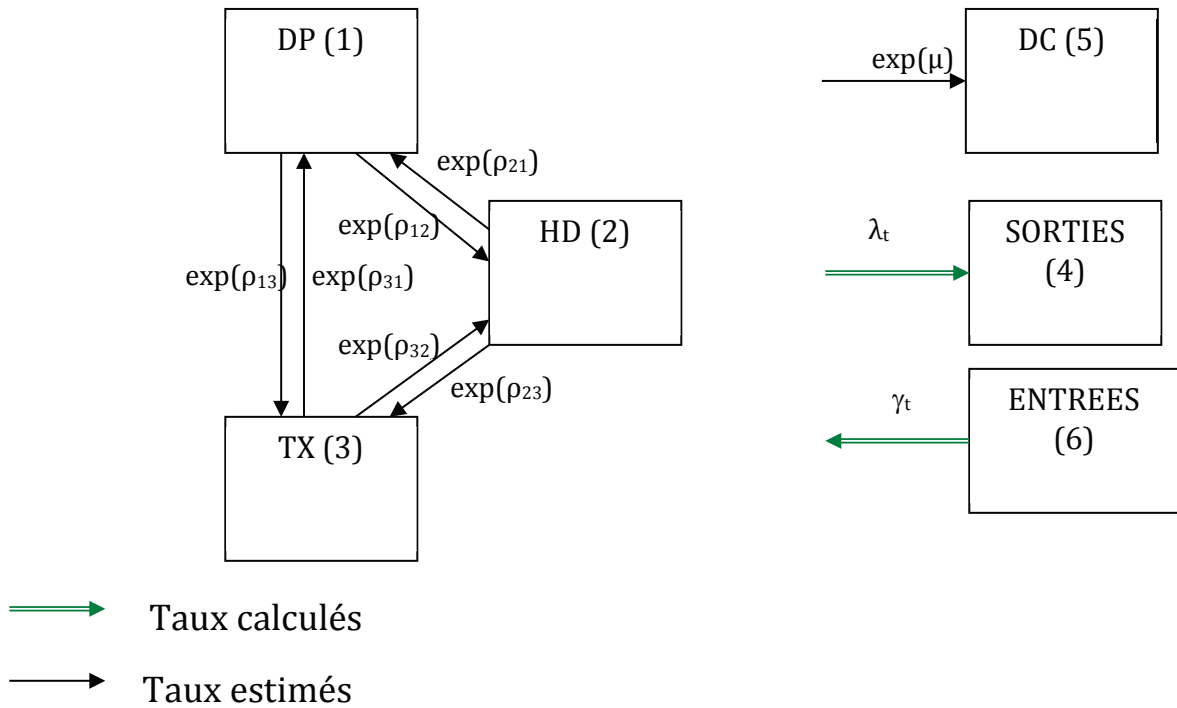


FIGURE 7. SCHEMA SIMPLIFIE DU MODELE A COMPARTIMENTS, EXEMPLE AVEC SEULEMENT 3 MODALITES DE TRAITEMENT.

ESTIMATION DES PARAMETRES DU MODELE

(1) DISTRIBUTION INITIALE

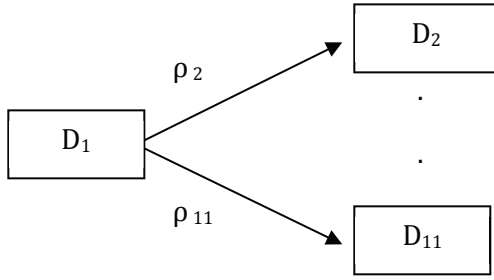
La distribution initiale des patients dans les 10 compartiments est celle observée dans les données REIN, selon l'âge et le statut diabétique.

(2) TAUX DE TRANSITIONS ESTIMES

Avec dix modalités de traitement, il n'a pas été possible d'estimer ensemble, en un même temps, l'ensemble des taux de transitions entre les différents compartiments. En effet, avec 10 modalités de traitement et un compartiment décès, et 7 périodes de temps cela implique l'estimation de 700 taux de transitions entre les compartiments.

Le modèle utilisé a pu être divisé en sous-modèles indépendants les uns des autres, grâce aux règles associées aux modèles de Markov. Des solutions exactes (dites : explicites) existent pour estimer de façon non-paramétrique les paramètres de chaque sous-modèle (modèle mono-compartiment). Cette méthode permet d'estimer par calcul direct les taux moyens de sorties d'un compartiment représentant une modalité de traitement vers les autres compartiments sur un intervalle de temps Δ .

Exemple d'un compartiment D_1 : ce compartiment correspond à l'une des 10 modalités de traitement, les autres compartiments correspondent aux 9 autres modalités de traitement et au compartiment Décès :



Le but de cette première étape est de calculer les différents ρ_j , quel que soit j allant de 2 à 11.

Supposons que les patients dans le compartiment D_1 soient soumis aux m risques concurrents (dans notre cas $m=10$). Nous avons, pour un type d'évènement j , l'équation suivante [1] :

$$\bar{F}_j(t) = P(T \leq t, J = j) = \int_0^t f_j(u) du, \text{ quel que soit } j \text{ allant de } 2 \text{ à } m.$$

$$\text{Avec } f_j(u) = \rho_j(u)S(u) = \rho_j(u) * P(T > u) = \rho_j(u) \exp\left(-\int_0^u \rho(v) dv\right) \text{ et } \rho(t) = \sum_{j=1}^m \rho_j(t)$$

Dans notre cas pour chaque intervalle de temps Δ nous souhaitons calculer $\rho_j(t)$, nous considérons que ce taux est constant sur chaque intervalle de temps $[0 ; \Delta]$. Nous avons alors la relation suivante :

$$\begin{aligned} \bar{F}_j(\Delta) &= P(T \leq t + \Delta, J = j) \\ &= \int_0^\Delta \rho_j * \exp\left(-\int_0^u \sum_{k=1}^m \rho_k dv\right) du \text{ avec } \int_0^u \sum_{k=1}^m \rho_k dv = \sum_{k=1}^m \rho_k u \\ &= \int_0^\Delta \rho_j * \exp\left(-\sum_{k=1}^m \rho_k u\right) du \\ &= \left[\frac{\rho_j}{-\sum_{k=1}^m \rho_k} * \exp\left(-\sum_{k=1}^m \rho_k u\right) \right]_0^\Delta \\ &= \frac{\rho_j}{-\sum_{k=1}^m \rho_k} * \exp\left(-\sum_{k=1}^m \rho_k * \Delta\right) + \frac{\rho_j}{\sum_{k=1}^m \rho_k} * \exp\left(-\sum_{k=1}^m \rho_k * 0\right) \\ &= \frac{\rho_j}{\sum_{k=1}^m \rho_k} * (1 - \exp\left(-\sum_{k=1}^m \rho_k * \Delta\right)) \\ &= \frac{\rho_j}{\sum_{k=1}^m \rho_k} * (1 - \exp\left(-\sum_{k=1}^m \rho_k * \Delta\right)) \end{aligned}$$

La probabilité de sortir d'un compartiment quelconque vers un autre compartiment j sachant que l'on sort au cours de l'intervalle de temps Δ est donc la suivante :

$$P_j = P(T \leq \Delta, J = j | T \leq \Delta) = \frac{\bar{F}_j(\Delta)}{P(T \leq \Delta)}$$

$$\text{De plus, } P(T \leq \Delta) = 1 - P(T > \Delta) = 1 - \exp\left(-\int_0^\Delta \sum_{k=1}^m \rho_k du\right) = 1 - \exp\left(-\sum_{k=1}^m \rho_k * \Delta\right)$$

Nous avons alors :

$$P_j = \frac{\frac{\rho_j}{\sum_{k=1}^m \rho_k} * (1 - \exp(-\sum_{k=1}^m \rho_k * \Delta))}{1 - \exp(-(\sum_{k=1}^m \rho_k * \Delta))} = \frac{\rho_j}{\sum_{k=1}^m \rho_k}$$

De plus, si nous posons :

S_j , le nombre de personnes qui sortent du compartiment D_1 vers le compartiment D_j au cours de l'intervalle de temps Δ , avec $j=2, \dots, m$,

Nous avons :

$$P_j = P(T \leq \Delta, J = j | T \leq \Delta) = \frac{S_j}{\sum_{j=1}^m S_j} = \frac{\rho_j}{\sum_{k=1}^m \rho_k}$$

$$\text{D'où } \rho_j = \sum_{k=1}^m \rho_k * \frac{S_j}{\sum_{j=1}^m S_j}$$

Dans le modèle utilisé l'unité de temps d'intérêt est le mois. Il est donc nécessaire de calculer des taux de transitions par mois, pour ce faire nous allons utiliser le nombre de personnes-mois à risque de sortir du compartiment D_1 sur l'intervalle de temps Δ .

Soient :

- z , la probabilité de sortir d'un compartiment du compartiment D_1 vers un autre au cours d'un mois
- D_{1_pm} : le nombre de **personnes-mois** qui sont à risque de sortir de D_1 au cours de l'intervalle de temps Δ .

Nous avons alors :

$$z = z(1) = P(T \leq 1) = \frac{\sum_{j=1}^m S_j}{D_{1_pm}}$$

et

$$z(1) = 1 - S(1) = 1 - \exp\left(-\int_0^1 \sum_{k=1}^m \rho_k du\right) = 1 - \exp\left(-\sum_{k=1}^m \rho_k\right)$$

$$\log(1-z) = -\sum_{k=1}^m \rho_k$$

$$\sum_{k=1}^m \rho_k = -\log(1-z)$$

Comme nous avons montré que :

$$\rho_j = \sum_{k=1}^m \rho_k * \frac{S_j}{\sum_{j=1}^m S_j}$$

nous avons alors :

$$\lambda_j = -\log(1-z) * P_j = -\log\left(1 - \frac{\sum_{j=1}^m S_j}{D_1 - pm}\right) * \frac{S_j}{\sum_{j=1}^m S_j}$$

Ces calculs ont été réalisés pour l'ensemble des taux (hormis les taux de sorties et les taux d'entrées, pour ces taux voir le paragraphe suivant) sur 7 intervalles de temps : [0 mois ; 6 mois], [6 mois ; 12 mois], [12 mois ; 18 mois], [18 mois ; 24 mois], [24 mois ; 36 mois], [36 mois ; 60mois], [60 mois ; 180mois].

(3) TAUX DE TRANSITION CALCULES

Les taux vers le compartiment SORTIES (λ_t) ainsi que les taux d'ENTREES (γ_t) ne sont pas estimés ; il s'agit des taux liés à la constitution du fichier de données ; ils sont calculés pour chaque pas de temps (dans notre cas chaque mois).

L'estimation des paramètres se fait à l'aide d'un modèle de Markov. La « présence » des patients dans un compartiment relève de la prévalence, le flux d'un compartiment à l'autre est assimilable à une incidence. Les données sont des données de prévalence, dans chaque compartiment au début de chaque mois. Le modèle de Markov utilisé décrit le flux, l'incidence et son évolution au cours du temps.

En pratique, on part de la valeur observée au temps t pour estimer le temps t+1, car la prévalence au temps t est le résultat de l'évolution de cette prévalence sous l'effet de l'incidence au cours du mois. Autrement dit, on utilise les effectifs réels des compartiments au temps t pour estimer leurs effectifs au temps t+1. L'effectif d'un compartiment au temps t+1 correspond à l'effectif au temps t ± un incrément partiellement aléatoire. Par exemple :

$$DP_{t+1} = DP_t + \Delta DP \quad DP_t = DP_{t-1} + \Delta DP$$

L'estimation des paramètres se fait sur les 180 premiers mois de suivi.

Gestion des taux de transition vers le compartiment SORTIES :

Le modèle prédit les effectifs au temps t+1 à partir des patients présents au temps t. Au cours de cet intervalle de temps, plusieurs patients sont tronqués à droite ou perdus de vue. Nous ne souhaitons pas estimer ces processus de sorties car ces processus sont uniquement dus au recueil de données dans le registre et à la durée de suivi pour constituer le fichier

d'analyse et ne seront pas modélisés par la suite. Pour cela, nous calculons à chaque temps et à partir des observations un taux vers le compartiment SORTIES.

Ci-dessous nous détaillons le calcul de ce taux du compartiment DP vers le compartiment SORTIES. La méthode décrite s'applique quel que soit le compartiment de départ.

Prenons l'exemple du compartiment DP et du taux vers le compartiment SORTIES, nous nous plaçons à l'intervalle de temps t ($[t; t+1]$).

Soient :

p_t , la probabilité d'être tronqué à droite ou perdu de vue au cours de l'intervalle de temps t (rappel ; l'intervalle de temps est le mois)

DP_t^c , le nombre de patients tronqués ou perdus de vue au cours de l'intervalle de temps t .

DP_t , le nombre de patients présents au début de l'intervalle de temps t dans le compartiment DP.

λ_t , le taux de sortie, est supposé constant au cours de l'intervalle t ; c'est cette grandeur que nous souhaitons exprimer en fonction des valeurs connues.

Nous pouvons écrire :

$$p_t = \frac{DP_t^c}{DP_t}$$

De plus, les sorties pouvant être modélisées à l'aide d'un modèle de survie nous avons aussi :

$p_t = 1 - S_t$, où S_t est la probabilité de ne pas aller vers le compartiment SORTIES à l'issue de l'intervalle de temps t .

Nous avons :

$S_t = \exp(-\Lambda_t)$, où Λ_t est la fonction de risque cumulée sur l'intervalle de temps t .

Le pas de temps étant le mois et la fonction de risque étant constante sur un intervalle de temps, pour notre intervalle de temps t nous avons :

$$\Lambda_t = \int_0^1 \lambda_t du = \lambda_t$$

Nous avons donc :

$$p_t = 1 - \exp(-\lambda_t)$$

Nous en déduisons :

$$\lambda_t = -\log(1 - p_t)$$

D'où ;

$$\lambda_t = -\log(1 - \frac{DP_t^c}{DP_t})$$

Nous introduisons alors dans les équations différentielles, un nouveau flux qui, par exemple pour le compartiment DP, est égal à :

$$-\log(1 - \frac{DP_t^c}{DP_t}) * DP_t$$

Gestion des taux de transition provenant du compartiment ENTREES :

Le calcul de ces taux doit prendre en compte le fait que les patients présents dans le compartiment Entrées sont à risque d'entrer dans différents compartiments (DP, HD, greffe et DC). Afin de calculer les taux vers ces différents compartiments il est nécessaire de se placer dans le cadre des risques concurrents.

Supposons que les patients soient soumis à m risques concurrents. Nous avons, pour un type d'évènement j, l'équation suivante [1] :

$$\bar{F}_j(t) = P(T \leq t, J = j) = \int_0^t f_j(u) du, \text{ pour } j \text{ allant de } 1 \text{ à } m.$$

$$\text{Avec } f_j(t) = \gamma_j(t)S(t) = \gamma_j(t) * P(T > t) = \gamma_j(t) \exp(-\int_0^t \gamma(u) du) \text{ et } \gamma(t) = \sum_{j=1}^m \gamma_j(t)$$

Dans notre cas pour chaque intervalle de temps de 1 mois nous souhaitons calculer $\gamma_j(t)$, nous considérons que ce taux est constant sur chaque intervalle de temps. Nous avons alors la relation suivante :

$$\bar{F}_j(1) = P(T \leq 1, J = j) = \int_0^1 \gamma_j * \exp(-\int_0^u \sum_{k=1}^m \gamma_k dv) du$$

$$\bar{F}_j(1) = \frac{\gamma_j}{\sum_{k=1}^m \gamma_k} * (1 - \exp(-\sum_{k=1}^m \gamma_k))$$

De plus, pour chaque intervalle de temps nous observons une grandeur que nous notons p_j qui correspond à la proportion d'évènement vers j parmi tous les patients qui entrent au cours de l'intervalle de temps.

Soient :

N_j , le nombre d'entrées vers le compartiment j

N_{entree} , le nombre total d'entrées au cours de l'intervalle de temps.

$$\text{Nous avons alors : } p_j = \frac{N_j}{N_{entree}}$$

Nous pouvons aussi écrire p_j de cette façon :

$p_j = P(T \leq 1, J = j | T \leq 1) = \frac{\bar{F}_j(1)}{P(T \leq 1)}$, étant donné que les N_{entree} patients sortent dans l'intervalle de temps de 1 mois du compartiment.

$$\text{Or, } P(T \leq 1) = 1 - P(T > 1) = 1 - \exp\left(-\int_0^1 \gamma du\right) = 1 - \exp\left(-\sum_{k=1}^m \gamma_k\right)$$

Donc

$$p_j = \frac{\frac{\gamma_j}{\sum_{k=1}^m \gamma_k} * (1 - \exp(-\sum_{k=1}^m \gamma_k))}{1 - \exp(-(\sum_{k=1}^m \gamma_k))} = \frac{\gamma_j}{\sum_{k=1}^m \gamma_k}$$

Définissons un compartiment Entrées (celui du modèle) qui contient un grand nombre de patients (il peut s'agir d'une population fictive susceptible d'entrer dans la cohorte), soit N le nombre de patients dans le compartiment Entrées, N doit être suffisamment grand et il peut être constant sur l'ensemble de la période étudiée.

Comme N_{entree} correspond au nombre de patients entrant dans la cohorte (c'est-à-dire devant sortir du compartiment Entrées), en posant P la probabilité de sortir du compartiment au cours de l'intervalle de temps de 1 mois nous avons :

$P = \frac{N_{\text{entree}}}{N}$ de la même façon que pour les estimations des taux pour les SORTIES nous avons donc :

$$\sum_{k=1}^m \gamma_k = -\log\left(1 - \frac{N_{\text{entree}}}{N}\right), \text{ il est alors possible de calculer les taux spécifiques :}$$

$$\gamma_j = -\log\left(1 - \frac{N_{\text{entree}}}{N}\right) * p_j = -\log\left(1 - \frac{N_{\text{entree}}}{N}\right) * \frac{N_j}{N_{\text{entree}}}$$

Les équations différentielles contiennent donc un taux d'entrées égale à $-\log\left(1 - \frac{N_{\text{entree}}}{N}\right) * \frac{N_j}{N_{\text{entree}}}$ pour un compartiment j donné.

PREDICTION DU MODELE

Les paramètres estimés avec le modèle précédent sont utilisés pour prédire à l'aide d'un modèle structurel déterministe. Il n'introduit pas d'aléa : les flux prédits sont les flux moyens.

Le modèle structurel déterministe prédit le nombre moyen de personnes dans chacun des compartiments par intervalle de temps. Il est possible de faire des prédictions à l'aide des paramètres estimés lors de l'étape précédente sur l'échelle de l'ancienneté. La comparaison des effectifs obtenus aux effectifs observés permet de vérifier visuellement l'adéquation du modèle. Il est aussi possible de modifier certains paramètres estimés pour envisager de nouvelles stratégies de prise en charge.

Dans ce modèle, seules les valeurs observées au temps 0 sont utilisées pour prédire les valeurs aux temps suivants.

Les sorties (patients tronqués et perdus de vue) et les entrées tardives sont directement issues des données, nous ne les modélisons donc pas en prédiction.

Chaque simulation utilise par défaut les paramètres estimés. Selon le scénario d'évolution envisagé, un ou plusieurs de ces paramètres peut être modifié.

L'hypothèse sous-jacente à ces simulations est que ces taux de transitions sont indépendants les uns des autres. En particulier, cela signifie qu'il existe dans chaque compartiment un « pool » de patients ayant les mêmes comportements que les patients transitant actuellement vers un autre compartiment. On peut ainsi augmenter le taux de transition d'entrée dans un compartiment sans attendre de modification des taux de transition de sortie de ce même compartiment. Par exemple, si l'on augmente le nombre de patients transitant de l'HD en autodialyse vers la greffe de donneurs vivants, le taux de mortalité ou d'échec de greffe n'est pas modifié.

L'impact de la modification de certains taux de transition sur d'autres taux comme les taux de mortalité, ont été explorés par des analyses de sensibilité. Par exemple, l'augmentation de la greffe rénale chez des sujets « fragiles » a été modélisée

Par contre, le nombre de patients transitant d'un compartiment vers un autre dépend du nombre de patients présents dans les compartiments et donc peut être modifié à la suite d'une modification d'un taux de transition pour un autre compartiment lié de façon indirecte, par cascade successive.

Equations à résoudre à l'aide des paramètres estimés précédemment et des paramètres calculés lors de la première étape :

Les termes de ces différentes équations dépendent du temps d'ancienneté dans la maladie (aussi bien les effectifs dans les compartiments que les paramètres). Cependant, pour plus de clarté, le temps n'apparaît pas dans les équations.

$$\begin{aligned}
dDPASS/dt &= \exp(\rho_{21})DPAUT + \exp(\rho_{31})DPCASS + \exp(\rho_{41})DPCAUT + \exp(\rho_{51})HDAUTO + \exp(\rho_{61})HDC + \exp(\rho_{71})HDDOM \\
&\quad + \exp(\rho_{81})HDUDM + \exp(\rho_{91})TXDCD + \exp(\rho_{101})TXVIV - \exp(\rho_{12})DPASS - \exp(\rho_{13})DPASS - \exp(\rho_{14})DPASS \\
&\quad - \exp(\rho_{15})DPASS - \exp(\rho_{16})DPASS - \exp(\rho_{17})DPASS - \exp(\rho_{18})DPASS - \exp(\rho_{19})DPASS - \exp(\rho_{110})DPASS \\
&\quad - \exp(\mu_1)DPASS \\
dDPAUT/dt &= \exp(\rho_{12})DPASS + \exp(\rho_{32})DPCASS + \exp(\rho_{42})DPCAUT + \exp(\rho_{52})HDAUTO + \exp(\rho_{62})HDC + \exp(\rho_{72})HDDOM \\
&\quad + \exp(\rho_{82})HDUDM + \exp(\rho_{92})TXDCD + \exp(\rho_{102})TXVIV - \exp(\rho_{21})DPAUT - \exp(\rho_{23})DPAUT - \exp(\rho_{24})DPAUT \\
&\quad - \exp(\rho_{25})DPAUT - \exp(\rho_{26})DPAUT - \exp(\rho_{27})DPAUT - \exp(\rho_{28})DPAUT - \exp(\rho_{29})DPAUT - \exp(\rho_{210})DPAUT \\
&\quad - \exp(\mu_2)DPAUT \\
dDPCASS/dt &= \exp(\rho_{13})DPASS + \exp(\rho_{23})DPAUT + \exp(\rho_{43})DPCAUT + \exp(\rho_{53})HDAUTO + \exp(\rho_{63})HDC + \exp(\rho_{73})HDDOM \\
&\quad + \exp(\rho_{83})HDUDM + \exp(\rho_{93})TXDCD + \exp(\rho_{103})TXVIV - \exp(\rho_{31})DPCASS - \exp(\rho_{32})DPCASS - \exp(\rho_{34})DPCASS \\
&\quad - \exp(\rho_{35})DPCASS - \exp(\rho_{36})DPCASS - \exp(\rho_{37})DPCASS - \exp(\rho_{38})DPCASS - \exp(\rho_{39})DPCASS - \exp(\rho_{310})DPCASS \\
&\quad - \exp(\mu_3)DPCASS \\
dDPCAUT/dt &= \exp(\rho_{14})DPASS + \exp(\rho_{24})DPAUT + \exp(\rho_{34})DPCASS + \exp(\rho_{54})HDAUTO + \exp(\rho_{64})HDC + \exp(\rho_{74})HDDOM \\
&\quad + \exp(\rho_{84})HDUDM + \exp(\rho_{94})TXDCD + \exp(\rho_{104})TXVIV - \exp(\rho_{41})DPCAUT - \exp(\rho_{42})DPCAUT - \exp(\rho_{43})DPCAUT \\
&\quad - \exp(\rho_{45})DPCAUT - \exp(\rho_{46})DPCAUT - \exp(\rho_{47})DPCAUT - \exp(\rho_{48})DPCAUT - \exp(\rho_{49})DPCAUT - \exp(\rho_{410})DPCAUT \\
&\quad - \exp(\mu_4)DPCAUT \\
dHDAUTO/dt &= \exp(\rho_{15})DPASS + \exp(\rho_{25})DPAUT + \exp(\rho_{35})DPCASS + \exp(\rho_{45})DPCAUT + \exp(\rho_{65})HDC + \exp(\rho_{75})HDDOM \\
&\quad + \exp(\rho_{85})HDUDM + \exp(\rho_{95})TXDCD + \exp(\rho_{105})TXVIV - \exp(\rho_{51})HDAUTO - \exp(\rho_{52})HDAUTO - \exp(\rho_{53})HDAUTO \\
&\quad - \exp(\rho_{54})HDAUTO - \exp(\rho_{56})HDAUTO - \exp(\rho_{57})HDAUTO - \exp(\rho_{58})HDAUTO - \exp(\rho_{59})HDAUTO - \exp(\rho_{510})HDAUTO \\
&\quad - \exp(\mu_5)HDAUTO \\
dHDC/dt &= \exp(\rho_{16})DPASS + \exp(\rho_{26})DPAUT + \exp(\rho_{36})DPCASS + \exp(\rho_{46})DPCAUT + \exp(\rho_{56})HDAUTO + \exp(\rho_{76})HDDOM \\
&\quad + \exp(\rho_{86})HDUDM + \exp(\rho_{96})TXDCD + \exp(\rho_{106})TXVIV - \exp(\rho_{61})HDC - \exp(\rho_{62})HDC - \exp(\rho_{63})HDC \\
&\quad - \exp(\rho_{64})HDC - \exp(\rho_{65})HDC - \exp(\rho_{67})HDC - \exp(\rho_{68})HDC - \exp(\rho_{69})HDC - \exp(\rho_{610})HDC \\
&\quad - \exp(\mu_6)HDC \\
dHDDOM/dt &= \exp(\rho_{17})DPASS + \exp(\rho_{27})DPAUT + \exp(\rho_{37})DPCASS + \exp(\rho_{47})DPCAUT + \exp(\rho_{57})HDAUTO + \exp(\rho_{67})HDC \\
&\quad + \exp(\rho_{87})HDUDM + \exp(\rho_{97})TXDCD + \exp(\rho_{107})TXVIV - \exp(\rho_{71})HDDOM - \exp(\rho_{72})HDDOM - \exp(\rho_{73})HDDOM \\
&\quad - \exp(\rho_{74})HDDOM - \exp(\rho_{75})HDDOM - \exp(\rho_{76})HDDOM - \exp(\rho_{78})HDDOM - \exp(\rho_{79})HDDOM - \exp(\rho_{710})HDDOM \\
&\quad - \exp(\mu_7)HDDOM \\
dHDUDM/dt &= \exp(\rho_{18})DPASS + \exp(\rho_{28})DPAUT + \exp(\rho_{38})DPCASS + \exp(\rho_{48})DPCAUT + \exp(\rho_{58})HDAUTO + \exp(\rho_{68})HDC \\
&\quad + \exp(\rho_{78})HDDOM + \exp(\rho_{98})TXDCD + \exp(\rho_{108})TXVIV - \exp(\rho_{81})HDUDM - \exp(\rho_{82})HDUDM - \exp(\rho_{83})HDUDM \\
&\quad - \exp(\rho_{84})HDUDM - \exp(\rho_{85})HDUDM - \exp(\rho_{86})HDUDM - \exp(\rho_{87})HDUDM - \exp(\rho_{89})HDUDM - \exp(\rho_{810})HDUDM \\
&\quad - \exp(\mu_8)HDUDM \\
dTXDCD/dt &= \exp(\rho_{19})DPASS + \exp(\rho_{29})DPAUT + \exp(\rho_{39})DPCASS + \exp(\rho_{49})DPCAUT + \exp(\rho_{59})HDAUTO + \exp(\rho_{69})HDC \\
&\quad + \exp(\rho_{79})HDDOM + \exp(\rho_{89})HDUDM + \exp(\rho_{109})TXVIV - \exp(\rho_{91})TXDCD - \exp(\rho_{92})TXDCD - \exp(\rho_{93})TXDCD \\
&\quad - \exp(\rho_{94})TXDCD - \exp(\rho_{95})TXDCD - \exp(\rho_{96})TXDCD - \exp(\rho_{97})TXDCD - \exp(\rho_{98})TXDCD - \exp(\rho_{910})TXDCD \\
&\quad - \exp(\mu_9)TXDCD \\
dTXVIV/dt &= \exp(\rho_{110})DPASS + \exp(\rho_{210})DPAUT + \exp(\rho_{310})DPCASS + \exp(\rho_{410})DPCAUT + \exp(\rho_{510})HDAUTO + \exp(\rho_{610})HDC \\
&\quad + \exp(\rho_{710})HDDOM + \exp(\rho_{810})HDUDM + \exp(\rho_{910})TXDCD - \exp(\rho_{101})TXVIV - \exp(\rho_{102})TXVIV - \exp(\rho_{103})TXVIV \\
&\quad - \exp(\rho_{104})TXVIV - \exp(\rho_{105})TXVIV - \exp(\rho_{106})TXVIV - \exp(\rho_{107})TXVIV - \exp(\rho_{108})TXVIV - \exp(\rho_{109})TXVIV \\
&\quad - \exp(\mu_{10})TXVIV
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{dDC}{dt} = & \exp(\mu_1)DPASS + \exp(\mu_2)DPAUT + \exp(\mu_3)DPCASS + \exp(\mu_4)DPCAUT + \exp(\mu_5)HDAUTO + \exp(\mu_6)HDC \\ & + \exp(\mu_7)HDDOM + \exp(\mu_8)HDUDM + \exp(\mu_9)TXDCD + \exp(\mu_{10})TXVIV \end{aligned}$$

CONTROLE DE L'ADEQUATION DU MODELE

La population initiale a été séparée en deux. Chacun des deux sous-groupes de données contient 32 094 individus. Le premier groupe a été utilisé pour estimer par calcul les taux et l'autre a été utilisé pour prédire les effectifs dans chacun des compartiments à l'aide du modèle structurel déterministe et des taux calculés à partir de la première moitié de la population.

La figure 8 représente sur un même graphique l'évolution des effectifs observés (trait plein) et des effectifs prédits (trait en pointillés) pour chaque compartiment en fonction de l'ancienneté depuis le démarrage du traitement de suppléance.

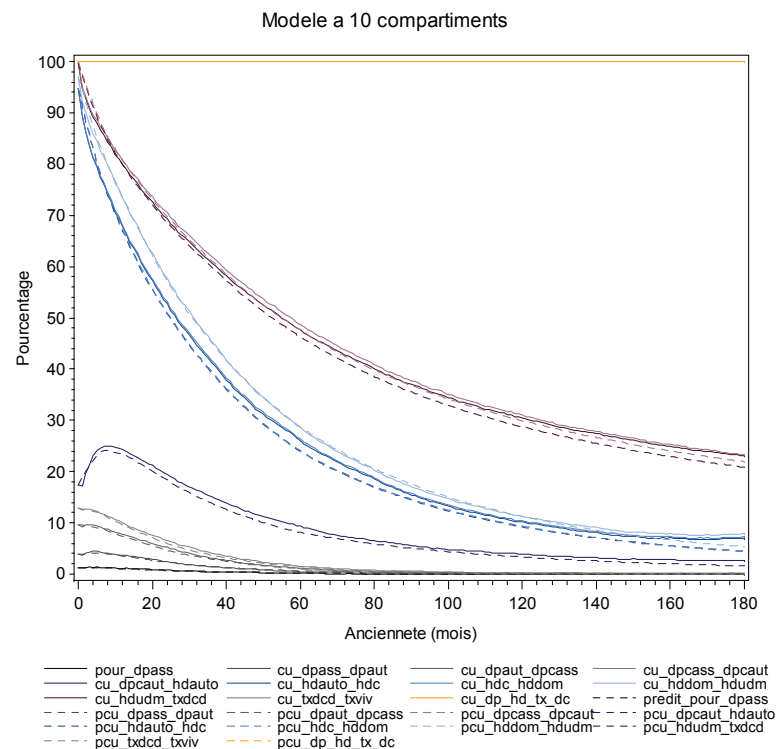


FIGURE 8. EFFECTIFS OBSERVES ET PREDITS A L'AIDE DU MODELE STRUCTUREL DETERMINE, REPRESENTATION EN REPARTITION ENTRE LES DIFFERENTS COMPARTIMENTS EN FONCTION DE L'ANCIENNETE.

3. RESUME DE L'ARTICLE 2

Contexte. Les néphrologues doivent mieux comprendre l'impact de leur décision sur les stratégies à long-terme. La planification sanitaire nécessite d'anticiper la demande. Les indicateurs fournis par les registres de l'IRCT sont difficiles à interpréter quand le phénomène dynamique sous-jacent est mal compris. C'est pourquoi, nous avons développé un outil statistique pour étudier le devenir de cohortes de patients incidents en IRCT et pour quantifier, par simulations, l'impact de différentes stratégies, attendues ou nouvelles.

Méthodes. A partir des données de 67 258 patients adultes en IRCT, nous avons dans un premier temps estimé les transitions entre 10 modalités de traitement (“compartiments”) à l’aide d’un modèle multi-états. Dans un second temps, nous avons prédit le nombre de patients dans chaque compartiment à chaque temps pour une cohorte de 1 000 patients sur 180 mois après le démarrage du traitement de suppléance. Nous avons testé 2 scénarios pour illustrer la possibilité de simuler des changements de pratiques.

Résultats. L’augmentation de la dialyse péritonéale automatisée (de 7.7% à 19.2% au démarrage) ne va pas avoir d’influence majeure sur le temps total passé en dialyse péritonéale chez les patients âgés de 18 à 44 ans sans diabète. Améliorer l’accès à la greffe rénale à partir de donneur cadavérique des patients âgés de 45 à 69 ans avec diabète permet d’augmenter l’espérance de vie restreinte à 18 mois de 5 mois et le temps passé avec un greffon fonctionnel (34% du temps versus 23%).

Conclusion. Un modèle basé sur la trajectoire des patients peut améliorer la description et la compréhension des traitements de suppléance comme un phénomène dynamique. Son utilisation pour faire des simulations pourrait aider les professionnels et les tutelles à optimiser l’organisation et la prise en charge des patients en IRCT.

Modeling treatment trajectories to optimize the organization of renal replacement therapy and public health decision making. Nephrology Dialysis transplantation. 2013. Sep;28(9):2372-82.

C. Couchoud, MD, MSc, E. Dantony, MSc, M.H. Elsensohn, MSc, E. Villar, MD, PhD, R. Ecochard, MD, PhD, on behalf of the REIN registry.

INTRODUCTION

End-stage renal disease (ESRD) is a chronic state that may last many years before death. During this time, patients may receive various modalities of renal replacement therapy (RRT), including in-center hemodialysis (HD), out-of-center HD, continuous ambulatory peritoneal dialysis (PD), automated PD, renal transplantation from a living donor or from a deceased donor, etc. Among the many factors related to treatment choice are clinical condition (such as frailty and associated comorbidities), patient preference, health professionals' experience or beliefs, and existing renal-care supply (e.g., availability of renal grafts, self-care HD units, financial aspects). (Couchoud et al. 2008; Jager et al. 2004; Jassal et al. 2002; Jung et al. 1999; Mendelssohn et al. 2001; Mignon et al. 1998; Stack 2002; van de Luijtgarden et al. 2011)

Although only a few randomized trials have compared specific RRT modalities, many observational studies have done so, e.g., comparing HD versus PD or dialysis versus renal transplantation. (Fenton et al. 1997; Frimat et al. 2006; Mehrotra et al. 2009; Ross S et al. 2000; Schaubel et al. 1998; Sens et al. 2011; Vonesh et al. 2006; Wolfe et al. 1999a; Xue et al. 2002b) Their results are not consistent, unsurprisingly given that indication bias cannot be completely controlled in such observational studies. (Jaar 2011) We therefore lack persuasive data about treatment outcomes, especially treatment courses combining various modalities. Standard approaches, such as the Cox proportional hazards model, may not be appropriate for comparing strategies with transfers between treatment modalities. More complex approaches, such as multistate models, even if they do not totally resolve indication bias, might well be more appropriate since they allow simulations and consider various treatments, outcomes (called states or compartments), and transitions.

ESRD patients require thorough and balanced information when they choose an RRT modality. (Covic et al. 2010; Moss 2001) Moreover, patients' treatments may change during the course of their disease. These changes must be anticipated. Accordingly, information is needed about global long-term strategies that combine various complementary modalities. Similarly, health-care planning requires anticipation of the necessary or available supply of these different modalities. Thus, our partners in the Ministry of Health and the health insurance funds also require information.

ESRD registries provide numerous essential indicators about RRT, such as point prevalence rates and patient counts by treatment modality. (2011; Stel et al. 2011) Nonetheless, these indicators are especially difficult to interpret when the underlying dynamic process is not well understood. Tools are necessary to assist both individual and public-health decision-making and to answer various questions: How should renal-care supply be organized in the future? What strategies should be developed for which patient groups? What is the likely impact of various expected changes or new strategies?

To obtain this necessary dynamic vision of patient trajectories through RRT modalities, we are developing a statistical tool to simulate outcomes of an incident ESRD patient cohort and

illustrate the course of their RRT over time. Our second aim is to simulate potential strategies, such as increasing the incidence of patients on PD or increasing access to transplantation to examine how these trends would change the distribution of patients through RRT modalities for 15 years after dialysis initiation.

METHODS

Population

The Renal Epidemiology and Information Network (Rein) registry includes all ESRD patients on renal replacement therapy — either dialysis or transplantation — treated in France. The details of its organizational principles and quality control are described elsewhere.(Couchoud et al. 2006)(Strang et al. 2005b) The registry began in 2002 and grew progressively to include the entire country. At the start of the registry in a region, all (prevalent) dialysis patients in that region are registered. Patients with preemptive grafts and those living with a functioning graft are identified from the transplant database, which began in all regions in 1959.(Strang et al. 2005b) This study included all adult patients who received at least one RRT treatment between 2002 and 2010 in the regions for which the information system allows linkage of dialysis treatments and transplantations, that is, 19 regions corresponding to approximately 71% of the French population. For patients for whom ESRD onset occurred after the region's inclusion in the database (i.e., incident patients), each patient's follow-up began on the first day of treatment. For patients whose ESRD onset preceded the region's inclusion in the database (prevalent patients), follow-up started on the day of the region's inclusion (late entries, left truncation). The date of first RRT is known for each patient. Each patient was then followed until death or the study endpoint on December 31, 2010 (right truncation).

Basis of the model

The study considers seven types of events reported to the registry on occurrence: (1) RRT initiation, (2) changes in type of dialysis, (3) renal transplantation, (4) renal graft failure, (5) death, (6) recovery of renal function, and (7) loss to follow-up (when patients move to a region or a country that does not participate in the registry). Ten modalities of treatment were defined: nurse-assisted automated peritoneal dialysis A-APD), non-assisted automated peritoneal dialysis (nA-APD), nurse-assisted continuous ambulatory peritoneal dialysis (A-CAPD), non-assisted continuous ambulatory peritoneal dialysis (nA-CAPD), hemodialysis in a hospital-based in-center unit (CHD), hemodialysis in a medical satellite unit (MUHD), hemodialysis in a self-care or nurse- assisted satellite unit (AHD), hemodialysis at home (HHD), renal graft from a cadaveric donor (CRT), and renal graft from a living donor (LDRT).

We defined the treatment course of a patient as the successive passage between different treatment modalities at various times, and the time spent in each modality, until death or study endpoint. Our model is based on the transitions between modalities and the volume of patients in each modality at each time point. Because the exact date of each event is known, the length of time in a given state and the time since RRT began for each transition can be calculated, and we can apply a continuous-time approach. A simplified version of the model (considering only three treatment modalities) is described in the supplementary files (see figure 3 of the supplementary files).

Our estimates were performed in 6 groups, stratified for age at ESRD onset: [18 – 44], [45 – 69], [70 years and over] and diabetes (comorbidity present or absent at RRT initiation).

Statistical methods

All the treatment courses were split into 1-month periods. To take into account treatment changes that could occur within a month, each month was again split to assess the patient's exact contribution to the given modality.

In a first step, we estimated the parameters (transition rates between the 10 modalities and between each of these modalities and death) with a multistate model.(Kalbfleisch JD and Prentice RL 2002).(Kay 1986) We considered each modality separately for each age and diabetes status, estimating the transition rates from this modality to the others and to death. These estimations resulted from maximizing a Poisson likelihood based on the number of patient-months at risk and taking competing risks(Kay 1986) into account (the possibility of transition into another compartment). We assumed that transition rates from one state to another do not depend on past transitions. The parameters of the model were estimated by using the first 180 months of follow-up (15 years). The transition rates were presumed constant within 7 time intervals: [0–6] months, [6–12] months, [12–18] months, [18–24] months, [24–36] months, [36–60] months, and [60–180] months.

In a second step we predicted the mean volume of each compartment at each time point for a cohort of 1000 patients during the 180 months after RRT began. The predicted changes Δv in compartment volumes (that is, in the number of patients in each compartment) between time t and time $t+1$ were estimated by resolving a system of differential equations (continuous-time deterministic structural model). We simulated the outcome of the cohort, based on the transition rate estimates in the first step and the initial distribution of the patients in the various modalities observed in REIN for each given age group and diabetes status. To check the validity of our model, we split our dataset into two groups. In the first, we estimated our parameters. In the second, we compared the observed distribution of the patients in the various treatment modalities according to time since first RRT and the predicted distribution based on the estimation in the first group (see figure 2 in supplementary files).

Representation of the results

The evolution of the simulated cohort is showed graphically by plotting aggregated patient distribution in the different compartments. The distribution in the death compartment was obtained from the estimator of actuarial survival. Distribution in the various other treatment compartments was based on the proportions observed for living patients.

The 15-year restricted mean lifetime for one patient was calculated considering the total months alive during the period for each simulation. Each simulation is conducted for a total of 180 months * 1 000 patients=180 000 months. Only the sum of the months alive are considered and then divided by 1 000 to obtain the mean for one patient.

The feasibility of each scenario was approached by the number of transitions between RRT modalities (per 1000 patients) during the period. The role of each treatment modality was summarized by the mean time spent in each modality.

Stimulation of new strategies

We were able to simulate new strategies by changing some transition rates or the initial distribution of patients in the various treatment modalities. Each scenario was then compared with the unchanged baseline scenario, for a 15-year restricted mean lifetime, the

number of transitions between RRT modalities (per 1000 patients), and mean time spent in each modality.

Two scenarios were tested to illustrate the possibility of simulating policy or population changes.

The first scenario tested an increased use of non-assisted automated PD in patients aged 18-44 years without diabetes. Because PD is a modality that is chosen mainly at RRT onset, this simulation successively applied an initial increase in the distribution of non-assisted automated PD from 7.7% (current practice) to 11.5%, 15.4%, and 19.2%, and the percentage of in-center HD decreased correspondingly. The transition rates between the compartments were left unchanged.

The second scenario tested improving access to kidney transplants from cadaveric donors for patients 45-69 years with diabetes: this change implies more renal grafts available and a shorter time spent on the waiting list. This simulation multiplied the transition rates from all dialysis compartments by 2 and by 3 during the first 24 months. The initial treatment distribution was unchanged.

Sensitivity analyses

Increased transfers in a given compartment induced by envisioning some future scenarios could affect the behavior of that compartment. If the increase concerns patients with characteristics similar to those of the patients currently transferred into that compartment, we can suppose that the compartment behavior will remain stable. But if the increase is based on new indications, transition rates will change. To simulate new behavior we performed sensitivity analysis on out-transfers by envisioning different transition rates. In our 2nd example, because increasing transplantation in patients 45-69 years with diabetes might well lead to more deaths after transplantation, we performed a sensitivity analysis, increasing the transition rates from the compartment “renal transplantation with cadaveric donor” to the compartment “death” starting from the current one and then increasing it progressively until reaching the observed value of the transfer rate from the “in-center HD” compartment to the “death” compartment.

RESULTS

Outcomes of 67 258 adult patients, registered in the French REIN registry, were used for this study. At inclusion, 33 271 were incident (ESRD onset date after registry start) and 33 987 prevalent patients (ESRD onset before inclusion in the registry). Table 1 summarizes the characteristics of both populations. As expected, prevalent patients are younger and more often treated with a renal graft. Patients' distribution in the 11 different compartments — each treatment modality and death — according to time since first RRT (in months) differed according to age at RRT initiation and diabetes status (see figure 1 in supplementary files).

Figure 1 shows the simulated distribution of 1000 patients in these various compartments according to time since first RRT (in months), again, by age at RRT initiation and diabetes status. As expected, mortality increased with age and diabetes (Table 3). The role of transplantation decreased with age and with diabetes, a change mirrored by the increased role of in-center HD. In all groups, PD accounted for only a small portion of the total time spent in RRT.

Of the patients younger than 45 years and without diabetes, 15.6% started with PD and 11.2% with a preemptive graft (Table 2). After 2 years, 47.5% of the patients were living with a renal graft. Fifteen years after RRT onset, overall, 67.9% were still alive and had a

renal graft, while 18.8% had died. The 15-year restricted mean lifetime was 161.9 months (of a possible maximum of 180 months) (Table 3). Over the 15-year period, PD accounted for only 2.7% of the total RRT time, while transplantation accounted for 69.9%.

Of the younger patients with diabetes, 8.7% started with PD and 16.5% with a preemptive graft (Table 2). After 2 years, 42.9% of the patients were living with a renal graft. Fifteen years after RRT onset, only 37.1% were still alive and had a renal graft, and 48% were dead. The 15-year restricted mean lifetime was 130.8 months (Table 3). During the 15-year period, PD accounted for only 2.3% of the total RRT time, and transplantation for 60.3%.

In the intermediate age group (45-69 years) without diabetes, 11.6% of the patients started with PD and 6.3% with a preemptive graft (Table 2). After 2 years, only 26.1% of the patients were living with a renal graft. Fifteen years after RRT onset, only 29.6% were still alive with a renal graft, and 62.2% had died. The 15-year restricted mean lifetime was 110.4 months (Table 3). Over the 15-year period, PD accounted for only 3.4% of the RRT time and transplantation for 51.6%.

Of those aged 45-69 years with diabetes, 9.9% started with PD and 1.5% with a preemptive graft (Table 2). After 2 years, only 7.9% of the patients were living with a renal graft. Fifteen years after RRT onset, 87% were dead. The 15-year restricted mean lifetime was 75.2 months, less than half the potential 180 months (Table 3). Over the 15-year period, PD accounted for only 4.5% of the RRT time, and transplantation for 23.6%.

Of those older than 70 years without diabetes, 14.6% started with PD (Table 2). After 2 years, only 6.8% were still on PD. Fifteen years after RRT onset, 97.7% had died. The 15-year restricted mean lifetime was 45.2 months (Table 3). Over the 15-year period, PD accounted for 9.3% of the RRT time.

Of those in the oldest group who also had diabetes, 13.8% started with PD (Table 2). After 2 years, only 6.3% of the patients were still on PD. Fifteen years after RRT began, 99.2% were dead. The 15-year restricted mean lifetime was 39.6 months (Table 3). PD accounted for 9.8% of the RRT time over the 15-year period.

Two scenarios were tested to illustrate the possibility of simulating policy or population changes.

The first scenario tested an increased use of non-assisted automated PD in patients aged 18-44 years without diabetes. Because PD is a modality that is nearly always chosen only at RRT onset, this simulation successively applied an initial increase in the distribution of non-assisted automated PD from 7.7% to 11.5%, 15.4%, and 19.2%, and the percentage of in-center HD decreased correspondingly. The transition rates between the compartments were left unchanged. Table 4 and Figure 2 present the result of this scenario, compared to the unchanged basic scenario. As shown, even so major a change in medical practice will not have an important impact on PD's proportion of total RRT time in young patients, because of the high transition rate to transplantation. Multiplying the initial percentage of patients starting with non-assisted automated PD by 2.5 will increase the total time spent in this modality by only 1.3%, i.e., 1.5 to 2.8 months, on average, for a restricted mean lifetime of 162 months.

The second scenario tested improving access to kidney transplants from cadaveric donors for patients 45-69 years with diabetes: this change would imply greater availability of renal grafts and a shorter time spent on the waiting list. This simulation multiplied the transition rates from all dialysis compartments by 2 and by 3 during the first 24 months. The initial

treatment distribution was unchanged. Because increasing transplantation in this group at potential risk could increase the risk of death, we performed a sensitivity analysis, increasing the transition rates from the compartment “renal transplantation with cadaveric donor” to the compartment “death” to the level observed from the compartment of in-center HD (extreme scenario). The results of this scenario and the sensitivity analysis are presented in Table 5 and Figure 3. As expected, increasing the renal transplantation rate had a major impact on the number of transplantations performed, on the 15-year restricted mean lifetime, and on the proportion of transplantation in the total RRT time. Increasing the risk of death from this compartment slightly reduced the impact of this strategy.

DISCUSSION

The high burden of ESRD has led many registries to develop tools to predict numbers of RRT patients at different points in the future. These tools can be divided into two categories. The first comprises multistate transition models, either deterministic or probabilistic. Their calculations are based on the observation of transitions between three treatment states — HD, PD, and transplantation — and one absorbing state — death. One study also included status on renal transplantation waiting list registration.(Roderick et al. 2004) This type of study starts with the current number of prevalent patients and an estimation of future incident patients. These tools are useful for predicting future demand. They can also be used to simulate various scenarios of trends or changes in techniques or populations, such as more preemptive grafts,(Rodina-Theocharaki et al. 2012) increasing ESRD incidence,(Gilbertson et al. 2005;Roderick et al. 2004) an increase in the percentage of patients with diabetes,(Roderick et al. 2004) better survival(Gilbertson et al. 2005;Roderick et al. 2004) or different balances between HD and PD.(Roderick et al. 2004) The second category of model uses historical data from time series for forecasting.(Xue et al. 2001) They allow the number of ESRD patients in the future to be estimated, but they require long periods of historical data and cannot be used for simulations.

Models have also been developed to provide cost-effectiveness analyses for ESRD. Some use multistate transition models(Haller et al. 2011a;Liem et al. 2012;Rodina-Theocharaki et al. 2012;Teerawattananon et al. 2007;Weijnen et al. 2003) to simulate the use of more preemptive grafts,(Liem et al. 2012) more transplants from living donors,(Haller et al. 2011a) or increasing use of PD.(Teerawattananon et al. 2007;Weijnen et al. 2003) Some are based on individual simulations of a cohort of incident patients and generate random patient profiles and medical histories for each patient.(Lee et al. 2006)

Because most of these models aimed to predict future prevalence counts, they have simulated prevalent patient cohorts mixed with incoming new patients on a calendar time axis. The vision of the underlying process is less clear than in our model, where the time axis is time since RRT began. In France, at least, 3 treatment states are insufficient to illustrate the various therapies available. For this reason, our model includes 10 different treatments. Further compartments may be added in the future to take the development of new strategies into consideration, such as daily home HD, or out-center dialysis supervised by telemedicine.

Some of the previous tools did take age and diabetes status into account but presented their final results as a whole, for the entire population.(Lee et al. 2006;Roderick et al. 2004;Schaubel et al. 1999) We chose to stratify our cohort because, as our results illustrate, the course of the cohort differs substantially from one group to another, and future trend scenarios are also likely to vary in their effects according to age and diabetes status. It also improves the clarity of the results. But the main reason for choosing a stratification approach is that it allows the simulation of different scenarios according to the patients' age and diabetes. Health-care planners, for example, are more likely to want to simulate more renal

transplantations or more autonomous modalities in younger patients, and more assisted modalities among elderly patients. Our model makes it possible to differentiate scenarios according to the patients' characteristics.

The strength of our model is that it allows a simulation of the treatment course of the patients in the context of various strategies and the quantification of the impact of various changes. Previously published models have not described current practices graphically nor did they illustrate the underlying dynamic phenomena. We think that the visual output we propose is a strong point of this paper since it provides a simple description of a complex dynamic process.

The principal limitation of our model is that the transition rates are estimated from current practices and only at the national level. Past analyses suggest that substantial heterogeneity exists from one region to another or even from one center to another. Moreover, increasing transfers in some compartments may change the global behavior of this compartment and modify the transition rates toward other compartments. We conducted some sensitivity analysis to simulate some such resulting changes in transition rates, but the “true” future behavior is not known. The sensitivity analysis was based upon expert opinion.

A second limitation of our model was to consider, for technical reasons, that the rates were constant within 7 separate time intervals. The initial description of our data showed that this simplification is acceptable, because most transitions occurred in the first 3 years (data not shown). We chose to use age and diabetes to characterize our patients, but introducing other risk factors for estimating particular transition rates would be likely to improve this tool.

In conclusion, a model based on patients' treatment trajectories can usefully improve descriptions and understanding of the dynamic phenomenon of RRT. It should help nephrologists and patients as well as the Ministry of Health and the health insurance funds to optimize the organization of renal care and public health decision-making. It may also be a tool to facilitate evidence-based public health decisions by evaluating the performance of the organization of renal care, before and after modification, under different useful configurations and over long periods of time. Such a tool might also help to evaluate the benefit of various strategies. As many factors are related to treatment choice and in view of the lack of randomized clinical trials, simulations may be a way to promote translational research in public health and clinical medicine.

Disclosure

This study was supported by a grant from the Agence de la Biomédecine and from the Haute Autorité de Santé.

No author has any conflict of interest to declare.

Acknowledgements

We acknowledge all registry participants, especially the nephrologists and the professionals who collected the data and conducted the quality control. The dialysis centers participating in the registry are listed in the annual report : <http://www.agence-biomedecine.fr/Le-programme-REIN>.

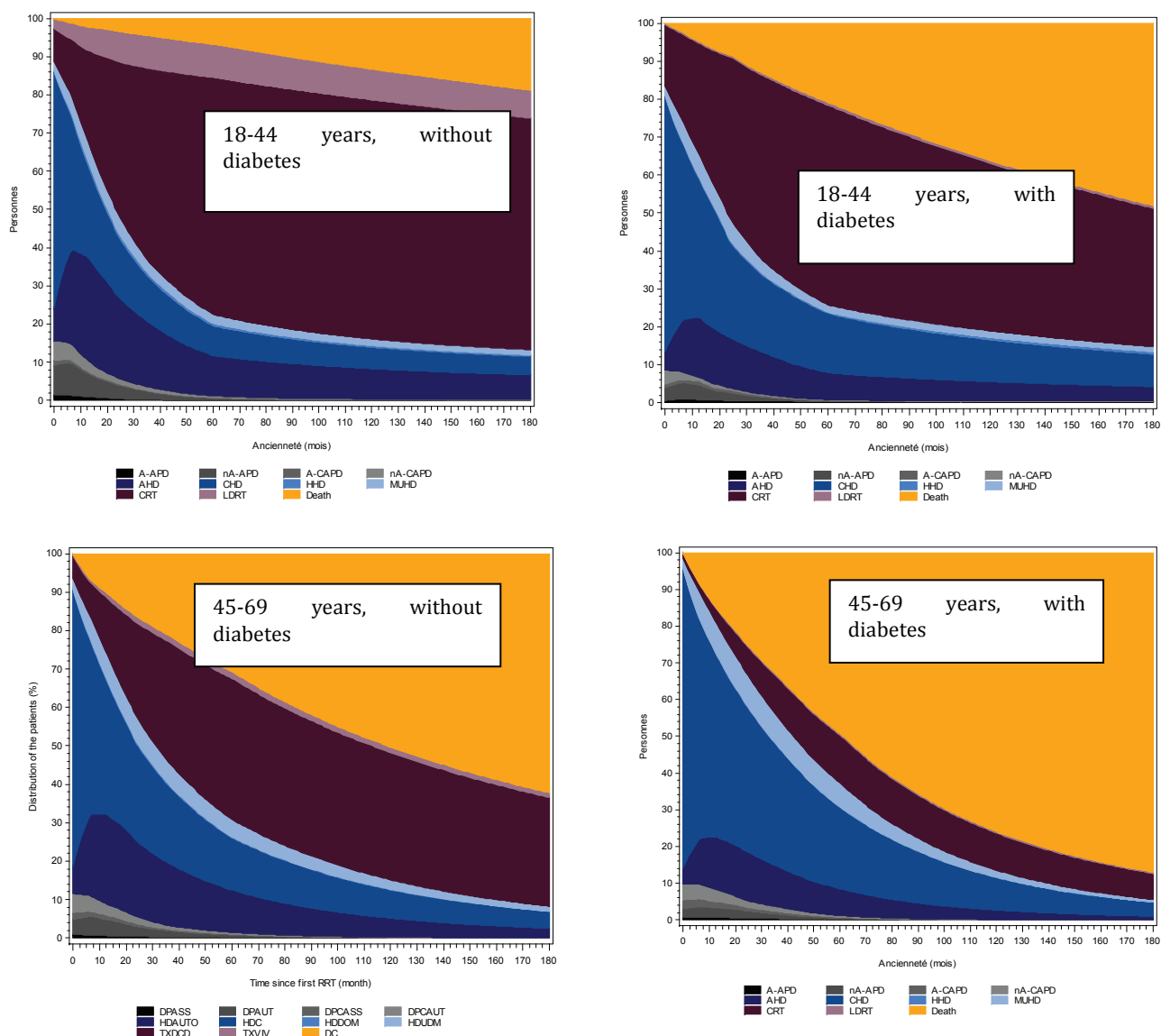
We acknowledge the participants of the working group on medico-economical evaluation of the RRT strategies (Haute Autorité de Santé) : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1291640/evaluation-medico-economique-des-strategies-de-poise

TABLE 1: CHARACTERISTICS OF THE POPULATION AT THE STUDY START.

	Incident patients n =33 271	Prevalent patients n =33 987
Age at study start		
mean +/- SD (yr)	67.3+/-15.4	60.5 +/-15.7
18-44 yr (%)	9,7	18.0
45-69 yr (%)	37,6	49.4
>= 70 yr (%)	52,7	32.6
Diabetes (%)	36,2	20.3
Time since RRT onset		
mean +/- SD (yr)	0.0	6.0 +/-6.3
maximum (yr)	0	39.5
Treatment at study start		
Assisted automated PD	1.4	0.7
Non-assisted automated PD	2.4	1.3
Assisted continuous PD	6.2	2.4
Non-assisted continuous PD	3.2	1.5
HD in-centre	77.3	41.9
HD medical satellite unit	2.3	2.8
HD self-care unit	4.5	15.3
HD home	0.1	1.1
Renal graft cadaveric donor	2.1	31.8
Renal graft living donor	0.4	1.1
Other*	0.3	0.1

*Other: lost to follow-up, recovery of renal function, unknown

FIGURE1. SIMULATED DISTRIBUTION OF THE PATIENTS IN THE VARIOUS TREATMENT MODALITIES ACCORDING TO TIME SINCE FIRST RRT (IN MONTHS), BY AGE AND DIABETES STATUS AT RRT INITIATION.



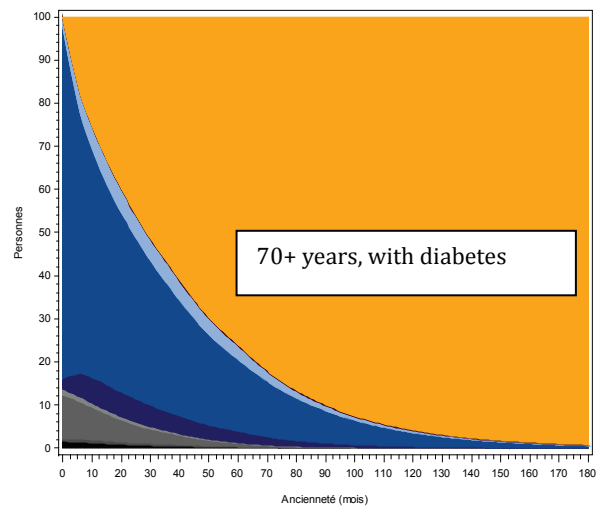
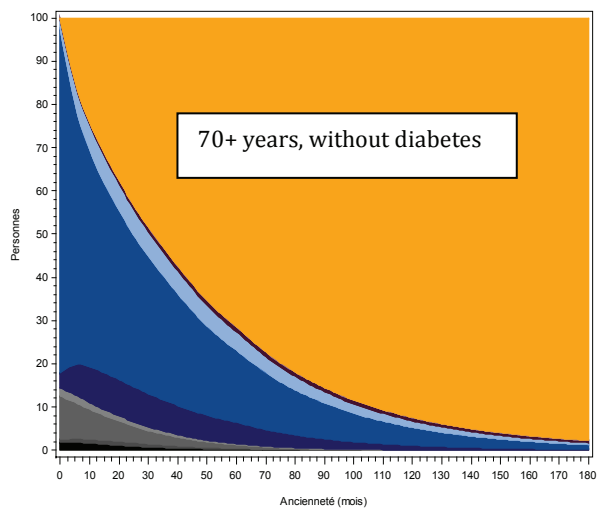
Color description from bottom to top

In gray = A-APD: nurse-assisted automated PD, nA-APD: non-assisted automated PD, A-CAPD: nurse-assisted continuous ambulatory PD, nA-CAPD: non-assisted continuous ambulatory PD;

In blue = AHD: HD in a self-care or nurse- assisted satellite unit, CHD: HD in a hospital based in-center unit, HHD : home HD, MUHD: HD in a medical satellite unit

In purple = CRT: cadaveric renal transplantation, LDRT: renal transplantation from living donor;

In orange = death.



Color description from bottom to top

In gray = A-APD: nurse-assisted automated PD, nA-APD: non-assisted automated PD, A-CAPD: nurse-assisted continuous ambulatory PD, nA-CAPD: non-assisted continuous ambulatory PD;

In blue = AHD: HD in a self-care or nurse- assisted satellite unit, CHD: HD in a hospital based in-center unit, HHD : home HD, MUHD: HD in a medical satellite unit

In purple = CRT: cadaveric renal transplantation, LDRT: renal transplantation from living donor;

In orange = death.

TABLE 2: DISTRIBUTION OF THE VARIOUS TREATMENT MODALITIES AT DAY 0 AND AT 2, 10, 15 YEARS AFTER RRT INITIATION (ROW PERCENTAGE), IN A SIMULATION COVERING A TOTAL OF 180 MONTHS.

	Months since RRT began	A-APD (%)	nA-APD (%)	A-CAPD (%)	nA-CAPD (%)	CHD (%)	MUHD (%)	AHD (%)	HHD (%)	CRT (%)	LDRT (%)	DC (%)
18-44 years without diabetes	0	1.5	7.7	1.2	5.2	61.7	2.5	8.7	0.3	8.5	2.7	0.
	24	0.5	3.6	0.4	1.4	16.	4.7	21.4	1.	39.6	7.9	3.4
	120	0.	0.2	0.	0.1	5.7	1.7	7.9	0.5	62.6	8.	13.3
	180	0.	0.1	0.	0.1	4.8	1.4	6.4	0.4	60.6	7.3	18.8
18-44 years with diabetes	0	0.6	3.5	1.	3.6	67.4	2.3	5.	0.2	16.1	0.4	0.
	24	0.5	2.2	0.7	0.4	25.3	5.7	13.3	0.5	42.5	0.4	8.5
	120	0.3	0.1	0.	0.2	11.	1.7	5.	0.6	44.1	0.8	36.2
	180	0.3	0.	0.	0.1	8.6	1.3	3.8	0.6	36.4	0.7	48.
45-69 years without diabetes	0	0.9	3.9	1.8	5.	72.1	2.7	7.	0.3	5.8	0.5	0.
	24	0.5	2.6	0.7	1.8	25.4	6.5	19.8	0.4	24.5	1.6	16.3
	120	0.	0.1	0.	0.1	7.4	2.5	4.9	0.1	33.1	1.4	50.3
	180	0.	0.	0.	0.	4.3	1.3	2.5	0.1	28.4	1.2	62.2
45-69 years with diabetes	0	0.7	2.3	2.5	4.4	81.7	2.7	4.3	0.	1.4	0.1	0.
	24	0.6	1.8	1.1	1.8	39.9	8.6	13.4	0.2	7.5	0.4	24.6
	120	0.	0.	0.	0.1	8.9	2.	2.5	0.1	10.1	0.4	75.9
	180	0.	0.	0.	0.	3.8	0.7	1.	0.	7.1	0.3	87.
70+ years without diabetes	0	1.9	0.8	10.	1.9	79.9	1.9	3.4	0.	0.3	0.	0.
	24	1.	0.9	3.9	1.	35.9	5.9	8.2	0.	0.9	0.	42.1
	120	0.	0.	0.1	0.	4.2	1.5	1.1	0.	0.8	0.1	92.4
	180	0.	0.	0.	0.	1.1	0.4	0.2	0.	0.5	0.1	97.7
70+ years with diabetes	0	1.6	0.6	10.3	1.3	81.9	1.9	2.4	0.	0.	0.	0.
	24	0.8	0.5	4.3	0.7	38.2	4.9	5.5	0.1	0.3	0.	44.7
	120	0.	0.	0.	0.	3.2	0.4	0.3	0.	0.2	0.	95.8
	180	0.	0.	0.	0.	0.6	0.1	0.	0.	0.2	0.	99.2

A-APD: nurse-assisted automated PD, nA-APD: non-assisted automated PD, A-CAPD: nurse-assisted continuous ambulatory PD, nA-CAPD: non-assisted continuous ambulatory PD;

AHD: HD in a self-care or nurse- assisted satellite unit, CHD: HD in a hospital based in-center unit, HHD : home HD, MUHD: HD in a medical satellite unit

CRT: renal transplantation from cadaveric donor, LDRT: renal transplantation for living donor;

DC : death.

TABLE 3: 15-YEAR RESTRICTED MEAN LIFETIME (MONTHS) AND THE TOTAL DISTRIBUTION OF THE VARIOUS TREATMENT MODALITIES DURING THE 180-MONTH SIMULATION PERIOD (COLUMN PERCENTAGE).

		18-44 yr. without diabetes	18-44 yr. with diabetes	45-69yr. without diabetes	45-69yr. with diabetes	70+yr. without diabetes	70+yr. with diabetes
15-year restricted mean lifetime (months)		161.9	130.8	110.4	75.24	45.24	39.62
Distribution of the time spent in various treatment modalities during the 15-year restricted mean lifetime (%)	Assisted automated PD	0.2	0.6	0.3	0.4	1.4	1.4
	Non-assisted automated PD	1.5	0.9	1.5	1.4	1.0	0.7
	Assisted continuous PD	0.2	0.3	0.5	1.0	5.5	6.7
	Non-assisted continuous PD	0.8	0.5	1.1	1.7	1.4	1.0
	HD in-centre	11.3	23.4	23.6	48.2	62.3	71.4
	HD medical satellite unit	2.7	3.4	5.9	9.9	11.5	8.8
	HD self-care unit	12.8	9.9	15.1	13.6	13.3	8.8
	HD home	0.7	0.7	0.3	0.3	0.1	0.2
	Renal graft cadaveric donor	61.3	59.4	49.3	22.7	3.2	1.1
	Renal graft living donor	8.6	0.9	2.3	0.9	0.2	0.0

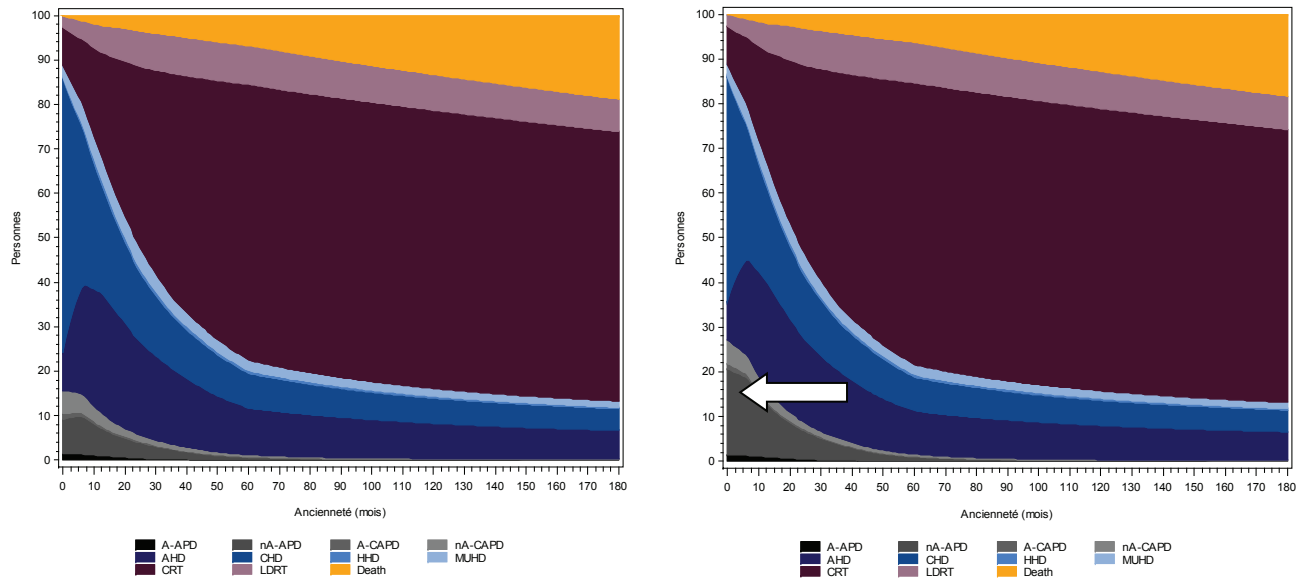
TABLE 4. SCENARIO 1: INCREASING USE OF NON-ASSISTED AUTOMATED PD IN PATIENTS AGED 18-44 YEARS WITHOUT DIABETES. BASED ON A SIMULATION COVERING A TOTAL OF 180 MONTHS, IMPACT ON THE 15-YEAR RESTRICTED MEAN LIFETIME (MONTHS) AND THE TOTAL DISTRIBUTION OF THE VARIOUS TREATMENT MODALITIES (COLUMN PERCENTAGE).

Initial distribution of nA-APD (%)		7.7	11.5	15.4	19.2
15-year restricted mean lifetime (months)		161.9	162.2	162.4	162.7
Distribution of the time spent in various treatment modalities during the 15-year restricted mean lifetime (%)	Assisted automated PD	0.2	0.2	0.2	0.2
	Non-assisted automated PD	1.5	1.9	2.4	2.8
	Assisted continuous PD	0.2	0.2	0.2	0.2
	Non-assisted continuous PD	0.8	0.8	0.8	0.8
	HD in-centre	11.3	11.0	10.7	10.4
	HD medical satellite unit	2.7	2.6	2.6	2.5
	HD self-care unit	12.8	12.4	12.1	11.8
	HD home	0.7	0.6	0.6	0.6
	Renal graft cadaveric donor	61.3	61.5	61.7	61.9
	Renal graft living donor	8.6	8.7	8.8	8.9

FIGURE 2. SCENARIO 1: INCREASING USE OF NON-ASSISTED AUTOMATED PD IN PATIENTS OF 18-44 YEARS WITHOUT DIABETES. IMPACT ON THE DISTRIBUTION OF PATIENTS IN THE DIFFERENT COMPARTMENTS FROM RRT INITIATION THROUGH THE 180-MONTH SIMULATION PERIOD. THE LARGE WHITE ARROW POINTS OUT THE NA-APD COMPARTMENT.

Baseline scenario: initial distribution nA-APD 7.7%
distribution nA-APD 19.2%

Scenario 1: initial



Color description from bottom to top

In gray = A-APD: nurse-assisted automated PD, nA-APD: non-assisted automated PD, A-CAPD: nurse-assisted continuous ambulatory PD, nA-CAPD: non-assisted continuous ambulatory PD;

In blue = AHD: HD in a self-care or nurse- assisted satellite unit, CHD: HD in a hospital based in-center unit, HHD : home HD, MUHD: HD in a medical satellite unit

In purple = CRT: cadaveric renal transplantation, LDRT: renal transplantation from living donor;

In orange = death.

TABLE 5. SCENARIO 2 : IMPROVING ACCESS TO RENAL TRANSPLANTATION FROM CADAVERIC DONOR ORGANS FOR PATIENTS AGED 45-69 YEARS WITH DIABETES. IMPACT ON THE 15-YEAR RESTRICTED MEAN LIFETIME (MONTHS), THE TOTAL NUMBER OF RENAL TRANSPLANTATIONS PERFORMED, AND THE TOTAL DISTRIBUTION OF THE VARIOUS TREATMENT MODALITIES (COLUMN PERCENTAGE) DURING THE 180-MONTH SIMULATION PERIOD

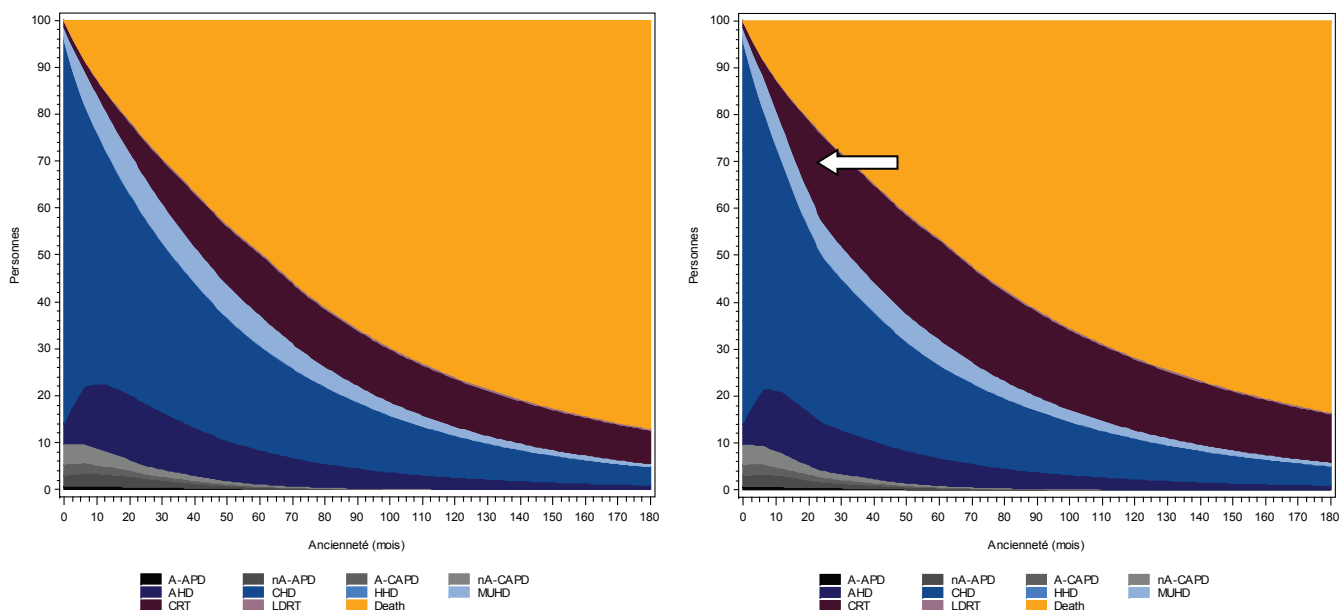
Transition rates to transplantation with a deceased cadaveric donor graft during the first 24 months	unchanged	multiplied by 2		multiplied by 3	
Sensitivity analysis of transitions rates from transplantation with a cadaveric donor graft to death	unchanged	unchanged	transitions observed for in-centre HD*	unchanged	transitions observed for in-centre HD*
15-year restricted mean lifetime (months)	75,24	78,12	77,43	80,74	79,84
Number of renal transplants from a deceased donor performed during the period	186	239	239	287	287
Number of deaths for patients with a renal graft from a cadaveric donor during the period	30	41	46	51	58
Distribution of the time spent in various treatment modalities during the 15-year restricted mean lifetime (%)	Assisted automated PD	0,4	0,4	0,4	0,4
	Non-assisted automated PD	1,4	1,2	1,2	1,0
	Assisted continuous PD	1,0	0,9	0,9	0,9
	Non-assisted continuous PD	1,7	1,6	1,6	1,4
	HD in-centre	48,2	44,9	45,2	42,1
	HD medical satellite unit	9,9	8,9	9,0	8,1
	HD self-care unit	13,6	12,0	12,1	10,7
	HD home	0,3	0,2	0,2	0,2
	Renal graft cadaveric donor	22,7	29,0	28,5	34,4
	Renal graft living donor	0,9	0,9	0,9	0,8

*Because increasing transplantation in this group might well lead to more deaths after transplantation, we performed a sensitivity analysis, increasing the transition rates from the compartment “renal transplantation with cadaveric donor” to the compartment “death” starting from the current one to the observed value of the transfer rate from the “in-center HD” compartment to the “death” compartment.

FIGURE 3. SCENARIO 2: IMPROVING ACCESS TO RENAL TRANSPLANTATION FROM CADAVERIC DONOR GRAFT FOR PATIENTS AGED 45-69 YEARS WITH DIABETES. IMPACT ON THE DISTRIBUTION OF PATIENTS IN THE DIFFERENT COMPARTMENTS FROM RRT INITIATION THROUGH THE 180-MONTH SIMULATION PERIOD. THE LARGE WHITE ARROW POINTS OUT THE CRT COMPARTMENT.

Baseline scenario

Scenario 1: transition rates to renal transplantation from cadaveric donor * 3 during first 24 months



Color description from bottom to top

In gray = A-APD: nurse-assisted automated PD, nA-APD: non-assisted automated PD, A-CAPD: nurse-assisted continuous ambulatory PD, nA-CAPD: non-assisted continuous ambulatory PD;

In blue = AHD: HD in a self-care or nurse- assisted satellite unit, CHD: HD in a hospital based in-center unit, HHD: home HD, MUHD: HD in a medical satellite unit

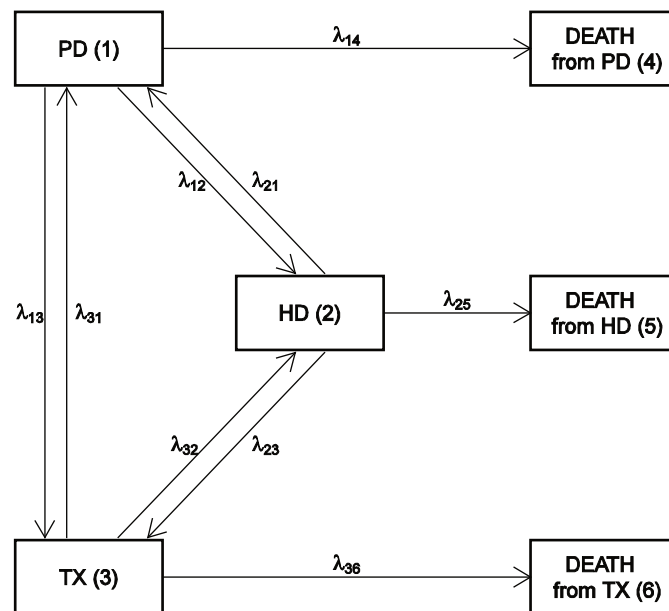
In purple = CRT: cadaveric renal transplantation, LDRT: renal transplantation from living donor;

In orange = death.

SUPPLEMENTARY FILES

FIGURE 1 - SIMPLIFIED COMPARTMENTAL MODEL USED TO DESCRIBE THE TRANSITIONS BETWEEN RENAL REPLACEMENT THERAPY COMPARTMENTS AND BETWEEN THESE COMPARTMENTS AND THEIR CORRESPONDING DEATH COMPARTMENTS FOR ESRD PATIENTS.

Only three RRT compartments are considered: PD: Peritoneal Dialysis, HD: Hemodialysis, TX: Transplantation. λ_{ij} is the transition rate from any compartment i to compartment j , j being different from i , $i=1...3$ and $j=1...6$. The estimation step aims to estimating the different λ_{ij} rates. The system of differential equations that corresponds to this model is detailed below the figure. The prediction step consists in solving this system with the estimated transition rates.



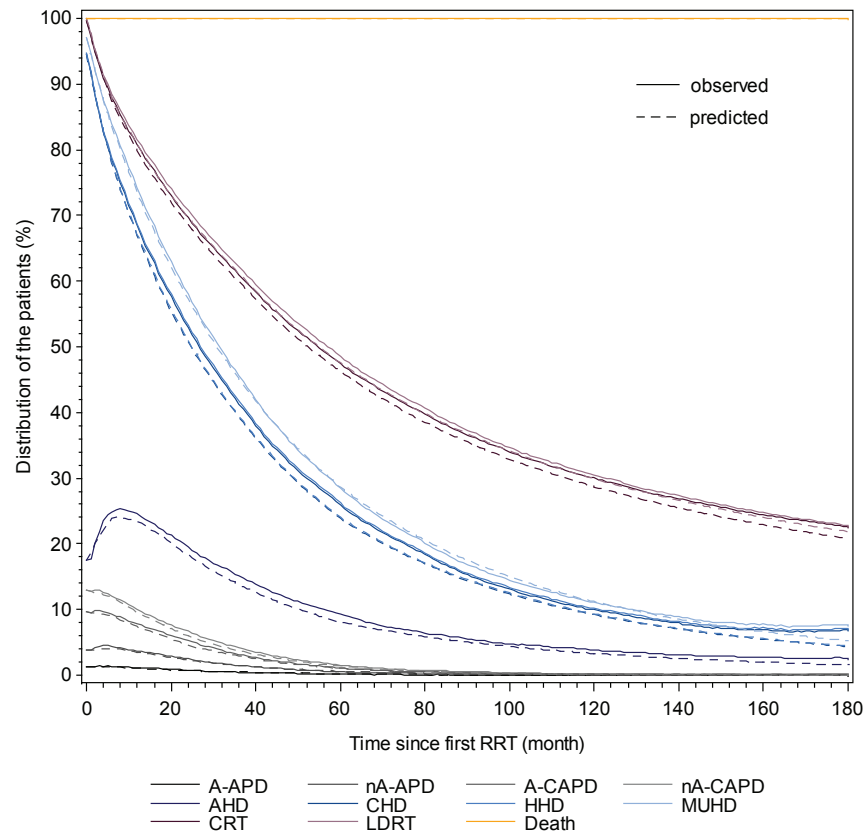
System of differential equations that corresponds to the multistate model described figure 3

Let $\mathbf{V}$ be a vector whose length is equal to the number of compartments; and whose components are the number of patients in each compartment at time t . The system of differential equations that corresponds to the simplified six-compartment model shown in Figure 3 may be written:

$$\begin{aligned}
\frac{\partial v_{PD}^t}{\partial t} &= -\lambda_{12}^t v_{PD}^t + \lambda_{21}^t v_{HD}^t - \lambda_{13}^t v_{PD}^t + \lambda_{31}^t v_{TX}^t - \lambda_{14}^t v_{PD}^t \\
\frac{\partial v_{HD}^t}{\partial t} &= -\lambda_{21}^t v_{HD}^t + \lambda_{12}^t v_{PD}^t - \lambda_{23}^t v_{HD}^t + \lambda_{32}^t v_{TX}^t - \lambda_{25}^t v_{HD}^t \\
\frac{\partial v_{TX}^t}{\partial t} &= -\lambda_{31}^t v_{TX}^t + \lambda_{13}^t v_{PD}^t - \lambda_{32}^t v_{TX}^t + \lambda_{23}^t v_{HD}^t - \lambda_{36}^t v_{TX}^t \\
\frac{\partial v_{Dead,PD}^t}{\partial t} &= \lambda_{14}^t v_{PD}^t \\
\frac{\partial v_{Dead,HD}^t}{\partial t} &= \lambda_{25}^t v_{HD}^t \\
\frac{\partial v_{Dead,TX}^t}{\partial t} &= \lambda_{36}^t v_{TX}^t
\end{aligned}$$

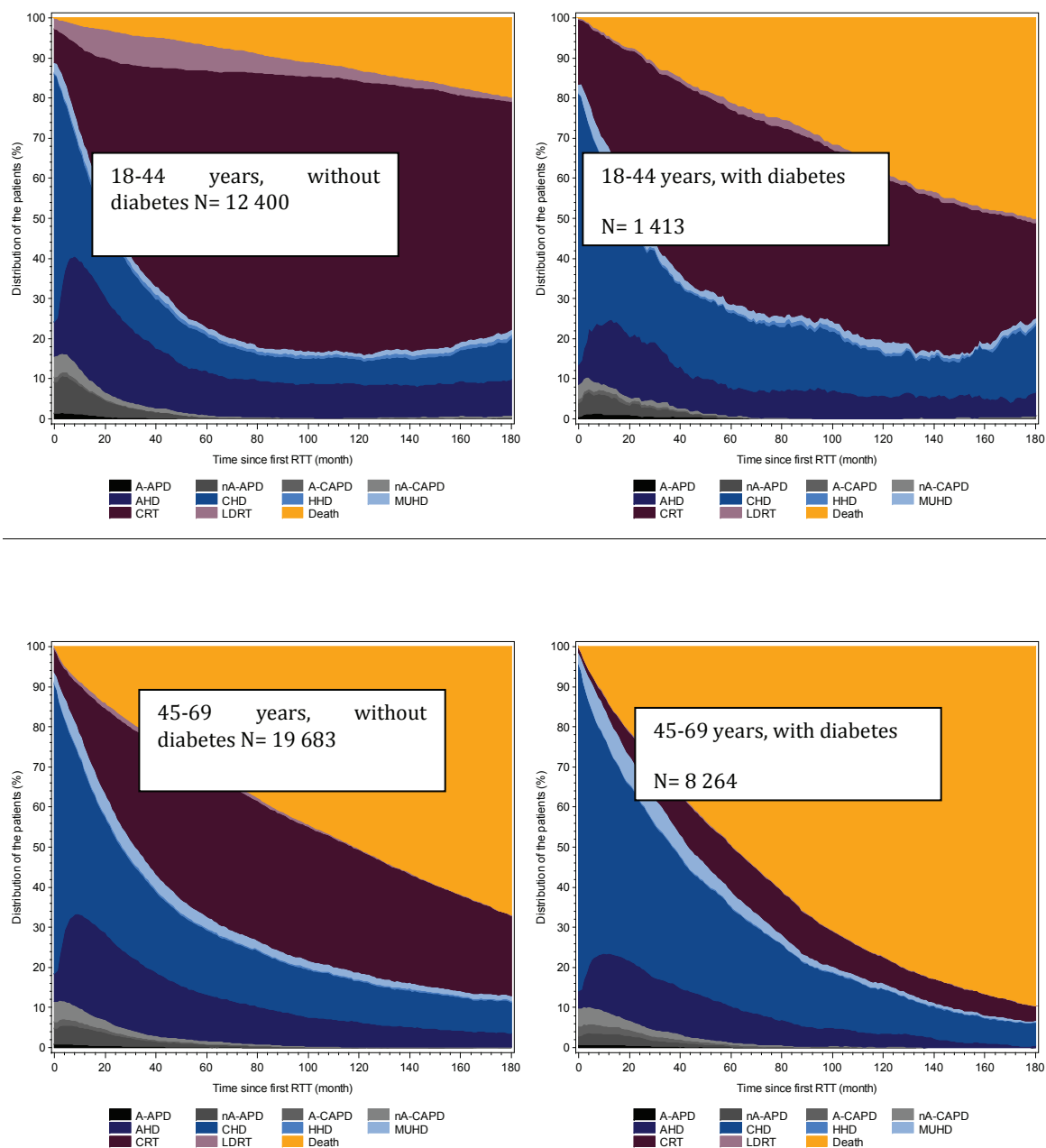
λ_{ij} is the transition rate from compartment i (one to three) to another compartment j (one to six), with j different for i . Here, 1 denotes peritoneal dialysis, 2 hemodialysis, and 3 transplantation. Numbers 4, 5, and 6 represent the three compartments of death — after peritoneal dialysis, hemodialysis, or transplantation. The numerical resolution of the above-shown system of differential equations helps to predict the future numbers of patients per compartment according to time since ESRD onset.

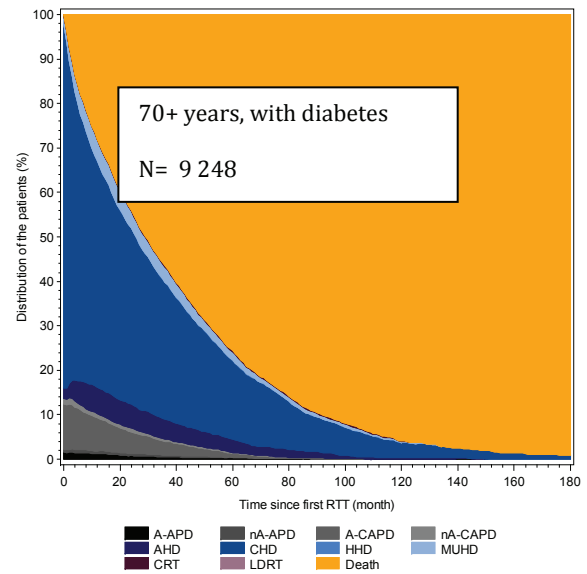
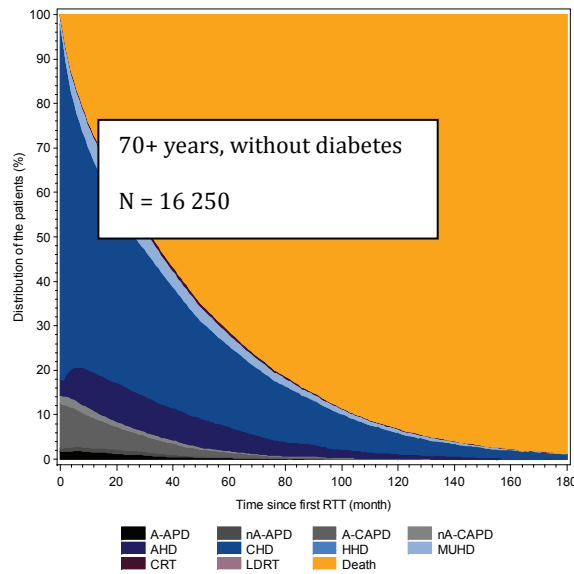
FIGURE 2 - VERIFICATION OF THE ADEQUACY OF THE MODEL: COMPARISON OF THE OBSERVED DISTRIBUTION (CONTINUOUS LINES) OF THE PATIENTS IN THE VARIOUS TREATMENT MODALITIES ACCORDING TO TIME SINCE FIRST RRT AND THE PREDICTED DISTRIBUTION (DOTTED LINES)*.



* To verify the validity of our model, we split our dataset into two groups. In the first one, we estimated our parameters and in the second group, we compared the observed distribution of the patients in the various treatment modalities according to time since first RRT and the predicted distribution.

FIGURE 3. OBSERVED DISTRIBUTION OF THE PATIENTS IN THE VARIOUS TREATMENT MODALITIES ACCORDING TO TIME SINCE FIRST RRT (IN MONTHS), CONSIDERING AGE AT RRT INITIATION OR DIABETES STATUS.





Color description from bottom to top

In gray = A-APD: nurse-assisted automated PD, nA-APD: non-assisted automated PD, A-CAPD: nurse-assisted continuous ambulatory PD, nA-CAPD: non-assisted continuous ambulatory PD;

In blue = AHD: HD in a self-care or nurse-assisted satellite unit, CHD: HD in a hospital based in-center unit, HHD: home HD, MUHD: HD in a medical satellite unit

In purple = CRT: cadaveric renal transplantation, LDRT: renal transplantation from living donor;

In orange = death.

E. UNE PREMIERE UTILISATION CONCRETE : EVALUATION MEDICO-ECONOMIQUE DES STRATEGIES DE PRISE EN CHARGE DES PATIENTS EN IRCT

1. INTRODUCTION

La Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés et la Direction Générale de l'Offre de Soins ont saisi la Haute-Autorité de Santé (HAS) afin de réaliser « une évaluation médico-économique du parcours de soins d'un patient en IRCT, dans tous les aspects de la prise en charge »⁵. L'objectif principal de cette évaluation est de comparer en termes d'efficacité et de faisabilité différentes stratégies de prise en charge des patients traités pour insuffisance rénale chronique terminale en France définies à partir des trajectoires de patients. L'Agence de la biomédecine, en charge du registre REIN a été associée à cette évaluation.

L'évaluation médico-économique des stratégies de prise en charge se base sur un calcul de l'efficacité nécessitant d'estimer 2 paramètres : l'efficacité et le coût d'une stratégie.

L'efficacité d'une stratégie a été évaluée par l'espérance de vie restreinte estimée par le modèle de simulation présenté dans le chapitre précédent. Le coût d'une stratégie de prise en charge a été estimé en introduisant dans le précédent modèle, différents coûts de prise en charge des patients en IRCT.

2. COUTS PRIS EN COMPTE DANS LE MODELE

Le coût global du traitement des patients en IRCT a été précédemment étudié dans le cadre de 2 études françaises (Benain et al. 2007; Blotiere et al. 2010). Ces études donnent des informations sur le coût annuel global et en fonction des 3 techniques de suppléance mais aucune ne détaille les coûts des différentes modalités de prise en charge en fonction du lieu de traitement et de la technique. En outre, ces études ne prennent pas en compte les caractéristiques cliniques des patients très différentes d'une modalité à l'autre (Couchoud et al. 2011).

La HAS a donc entrepris une analyse des coûts de prise en charge des patients en IRCT afin d'alimenter le modèle avec les informations nécessaires⁶.

Les coûts mensuels moyens de prise en charge d'un patient stable dans une modalité de traitement ont été estimés. Certains coûts de transition sont également considérés : ils correspondent aux ressources temporairement nécessaires au passage de certains compartiments vers d'autres compartiments.

La perspective retenue par l'HAS est celle de l'Assurance maladie.

La valorisation des coûts a été faite par les tarifs et non par les coûts réels.

Les coûts identifiés correspondent aux coûts directs qui concourent à la production des interventions évaluées dans la perspective du payeur de soins (assurance maladie) : soins hospitaliers, soins ambulatoires (actes médicaux et paramédicaux), biens médicaux (médicaments et dispositifs médicaux) et transports. Ils ne concernent donc pas seulement les coûts de la dialyse ou de la greffe rénale mais l'ensemble des coûts de prise en charge d'un patient en IRCT. Par contre, les indemnités journalières et le reste à charge (patient ou autres financeurs) n'ont pas été pris en compte..

⁵ http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-10/note_cadrage_irct_vf.pdf

⁶ Les résultats de cette évaluation figureront dans une recommandation HAS à paraître.

La mesure des ressources consommées a été effectuée à partir de l'exploitation des informations enregistrées dans les bases de données médico-administratives du système national d'information inter-régime de l'assurance maladie (SNIIR-AM)⁷, i.e. les ressources présentées au remboursement.

Le SNIIRAM est géré par la CNAMTS (caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés). Il regroupe l'exhaustivité des données de remboursement ambulatoires (soins de villes et cliniques privées) des bénéficiaires de tous les régimes d'assurance maladie obligatoire (régime général, régime des indépendants (RSI), et régime agricole (CCMSA), y compris les sections locales mutualistes (SLM) ainsi que deux régimes spéciaux (clerc de notaire, et régime des cultes).

Le DCIR (Données de Consommations Inter-Régimes) constitue un des éléments du SNIIRAM. Il regroupe l'ensemble des données de remboursement ambulatoire inter-régimes des bénéficiaires, de façon individuelle et anonymisée. Les données sont disponibles avec un recul de 2 ans plus l'année en cours.

Le SNIIRAM est alimenté régulièrement par les données PMSI (Le programme de médicalisation des systèmes d'information)⁸ provenant de l'Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (ATIH).

Pour les séjours hospitaliers en soins de courte durée — médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie (MCO) — cette analyse est fondée sur le recueil systématique d'un petit nombre d'informations administratives et médicales, qui constituent le résumé de sortie standardisé (RSS). Les informations recueillies font l'objet d'un traitement automatique aboutissant au classement des RSS en un nombre volontairement limité de groupes cohérents du point de vue médical et des coûts : les groupes homogènes de malades (GHM).

La période d'analyse a été définie en tenant compte du changement important survenu dans le système de codification des GHM dans le PMSI en 2009. Pour cette raison, la période d'analyse s'étend du 1^{er} mars 2009 (date de changement du système de codification des GHM pour les données PMSI) au 28 février 2010.

ETAPES DE L'ANALYSE DES COUTS

- Etape 1 : Identification des patients en IRCT dans la base SNIIRAM

Les patients dialysés ont été identifiés à partir d'au moins une facturation d'une séance de dialyse ou d'un séjour avec dialyse (PMSI) ou d'un forfait dialyse (DCIR).

Les patients greffés de l'année ont été identifiés par un séjour hospitalier dans le PMSI. Le suivi d'un patient greffé a été identifié soit par la facturation d'une séance ou d'un séjour dans le PMSI, soit par la consommation d'au moins 3 immunosuppresseurs dans le DCIR chez un patient étant par ailleurs porteur d'une affection longue durée pour maladie rénale.

- Etape 2 : Classement des patients en fonction de la modalité de traitement

⁷ Le SNIIR-AM, système d'information inter régimes de l'assurance maladie, est un système médicalisé d'informations mis en œuvre par la CNAMTS depuis le 1^{er} janvier 2003, en application de l'article L 161-28-1 du code de la Sécurité sociale. L'entrepôt SNIIR-AM permet de stocker l'exhaustivité des données de remboursements (sur 2 ans plus l'année en cours) pour l'ensemble des régimes obligatoires (régime général dont SLM, MSA, RSI, régimes spéciaux) qui portent sur la médecine de ville et les établissements de santé privés ou médico-sociaux.

⁸ Depuis la loi du 31 juillet 1991 portant réforme hospitalière, les établissements de santé publics et privés doivent procéder à l'analyse de leur activité médicale et transmettre aux services de l'État et à l'Assurance maladie « les informations relatives à leurs moyens de fonctionnement et à leur activité » : [articles L. 6113-7](#) et [L. 6113-8](#) du code de la santé publique.

Les patients pouvaient passer d'une modalité de traitement à une autre au cours de la période de l'étude. La trajectoire des patients dans les 10 différentes modalités a été reconstituée avec les dates entrée-sortie des séjours hospitaliers (PMSI) et le mois de soins pour l'ambulatoire (DCIR). Pour chaque patient, le temps passé dans chaque modalité de traitement a été estimé afin de les classer dans une ou plusieurs modalités de traitement sur la période considérée.

Un patient dit « stable » est classé dans une modalité si la part de cette modalité dans la durée totale de prise en charge représente au moins 75% du temps. Dans les autres cas, le patient est considéré comme « mixte ».

- Etape 3 : Prise en compte des facteurs de variations des coûts

Cinq sous-populations ont été définies : 1/ les greffés de l'année, 2/ les patients incidents (1^o remboursement IRCT après mars 2009), 3/ les décédés dans l'année, 4/ les incidents décédés dans l'année et 5/ les prévalents.

Par ailleurs, afin de tenir compte de la stratification utilisée dans les simulations, les patients ont été divisés en 6 groupes : selon l'âge : 18-44 ans, 45-69 ans, 70 ans ou plus et selon le statut diabétique.

- Etape 4 : Estimation des coûts nécessaires aux simulations

Afin d'alimenter le modèle, les coûts liés à la prise en charge et les coûts de transitions (démarrage, entraînement, greffe, décès) ont été estimés.

ESTIMATION D'UN COUT MENSUEL PAR PATIENT ET PAR MODALITE DE TRAITEMENT

A partir du sous-groupe des Patients prévalents « stables », le coût moyen d'un mois de traitement pour chaque modalité a été estimé, en tenant compte de l'âge et du statut diabétique (Tableau 1). Pour chaque patient, les dépenses remboursées par l'assurance maladie ont été divisées par le temps passé en IRCT. En raison d'effectifs inférieurs à 10 patients, pour certains sous-groupes de patients, un réajustement a été nécessaire. Le coût de la prise en charge a été estimé dans le modèle en multipliant ces différents coûts mensuels par le temps moyen passé dans chaque compartiment sur la période simulée.

TABLEAU 2. COUTS MOYENS MENSUELS DE PRISE EN CHARGE, PAR MODALITE DE TRAITEMENT ET SELON LE TYPE DE PATIENTS

Coûts en euros	18-44ans Non diab	18-44ans Diab	45-69ans Non diab	45-69ans Diab	70+ans Non diab	70+ans Diab
DPA assistée	5 550	6 717	6 274	6 543	5 265	5 796
DPA autonome	4 208	5 376	4 324	4 984	4 084	5 118
DPCA assistée	4 850	6 018	4 899	6 497	4 932	5 923
DPCA autonome	3 214	4 382	3 856	4 093	3 462	4 295
HD autodialyse	4 083	5 360	4 304	4 940	4 340	4 696
HD domicile	4 159	5 038	4 118	5 439	3 484	4 374
HD UDM	4 739	5 886	5 136	5 810	5 003	5 425
HD Centre	6 915	8 298	6 964	7 991	6 916	7 736
Greffé donneur décédé	1 043	2 090	1 075	1 639	1 038	1 475
Greffé donneur vivant	1 043	2 090	1 075	1 639	1 038	1 475

ESTIMATION DES COUTS DE TRANSITION

(1) DEMARRAGE DE LA DIALYSE

Pour chaque patient démarrant un traitement par dialyse, un coût additionnel a été estimé.

A partir des sous-groupes des patients « incidents » et « incidents décédés », le coût du premier mois de traitement a été estimé auquel a été retranché le coût d'un mois de traitement d'un patient prévalent stable. Il n'a pas été fait de différences selon le lieu de traitement et seules les 2 techniques HD ou DP ont été considérées.

Ce surcoût est appliqué pour chaque patient incident démarrant un traitement par dialyse. Les patients démarrant par une greffe préemptive sont pris en compte dans le coût de transition vers la greffe.

TABLEAU 3. COUTS MOYENS DE DEMARRAGE EN DIALYSE, SELON LA MODALITE DE DIALYSE

Coûts en euros	18-44 ans Non diab	18-44ans Diab	45-69 ans Non diab	45-69 ans Diab	70+ ans Non diab	70+ ans Diab
DPA assistée	6 831	7 681	5 253	4 402	4 248	5 685
DPA autonome	6 831	7 681	5 253	4 402	4 248	5 685
DPCA assistée	6 831	7 681	5 253	4 402	4 248	5 685
DPCA autonome	6 831	7 681	5 253	4 402	4 248	5 685
HD autodialyse	2 502	2 192	2 077	1 523	1 560	1 397
HD domicile	2 502	2 192	2 077	1 523	1 560	1 397
HD UDM	2 502	2 192	2 077	1 523	1 560	1 397
HD Centre	2 502	2 192	2 077	1 523	1 560	1 397

(2) TRANSITIONS VERS LE DECES

Pour chaque transition vers le décès à partir des différentes modalités de traitement, un coût additionnel a été estimé. En raison des petits effectifs, cette estimation a été faite pour l'ensemble des patients (tout âge et statut diabétique confondus).

A partir du sous-groupe des patients « décédés », le coût moyen du dernier mois de traitement pour chaque modalité a été estimé.

Ce surcoût est appliqué à chaque patient décédant au cours de la période.

TABEAU 4. COUTS MOYENS D'UNE TRANSITION VERS LE DECES SELON LA MODALITE DE TRAITEMENT

Coûts en euros	Tous patients
DPA assistée	14827
DPA autonome	18030
DPCA assistée	7820
DPCA autonome	11403
HD autodialyse	11506
HD domicile	10748
HD UDM	17116
HD Centre	11222
Greffé donneur décédé	14442
Greffé donneur vivant	14442

(3) TRANSITION VERS LA TRANSPLANTATION

Pour chaque transition vers la transplantation à partir des différentes modalités de traitement, un coût additionnel a été estimé.

A partir du sous-groupe des Patients « transplantés de l'année », le coût moyen des 6 premiers mois post-transplantation a été estimé. En raison des petits effectifs, cette estimation a été faite pour l'ensemble des patients (tout âge et statut diabétique).

Le coût d'un greffon (recensement, réanimation, prélèvement, suivi donneur vivant...) a été estimé à 19 618 € pour les donneurs décédés et 12 241 € pour les donneurs vivants (pour la méthode d'estimation de ces coûts, cf. publication accepté dans Néphrologie et Thérapeutique, présentée dans l'annexe 1).

Le coût additionnel a été calculé ainsi = le coût d'un greffon + le coût médian des 6 premiers mois post-transplantation – le coût médian de 6 mois d'un patient porteur d'un greffon fonctionnel (sous-groupe patients « prévalents stables »). Ce coût a été appliqué à chaque patient recevant une greffe rénale, que ce soit en préemptif ou au cours de la période.

TABEAU 5. COUTS MOYENS D'UNE TRANSITION VERS LA GREFFE RENALE SELON LA MODALITE DE TRAITEMENT ET LE TYPE DE PATIENTS

Coûts en euros	18-44 ans Non diab	18-44ans Diab	45-69 ans Non diab	45-69 ans Diab	70+ ans Non diab	70+ ans Diab
Greffe donneur décédé	58904	56981	60532	65724	61953	74389
Greffe donneur vivant	51527	49604	53155	58347	54576	67012

(4) TRANSITION VERS LA DIALYSE AUTONOME

Pour chaque transition vers la dialyse autonome à partir des différentes modalités de traitement, un coût additionnel a été estimé à partir du tarif des forfaits d'entraînement. La durée des périodes d'entraînement a été estimée par le groupe de travail de l'HAS (Haute Autorité de Santé 2012).

- HD autodialyse, 2 mois d'entraînement: (Forfait D17 : entraînement à l'HD - forfait D09 : HD en centre)* 26 = 1 597 €
- HD domicile, 4 mois d'entraînement : (Forfait D17 : entraînement à l'HD-forfait D09 : HD en centre)* 52 = 3 193 €
- DPA autonome, 15 jours d'entraînement: Forfait D20 : entraînement à la DPA*6 - forfait D15 (hebdomadaire): traitement par DPA *2 = 856 €
- DPCA autonome, 15 jours d'entraînement : Forfait D21: entraînement à la DPCA *6 - forfait D16 (hebdomadaire): traitement par DPCA *2 = 1 002 €

3. CRITERES DE JUGEMENT

Le modèle de simulation a pour objectif d'évaluer l'efficacité de stratégies de prises en charge des patients en traitement de suppléance pour IRCT. Il permet de comparer les stratégies évaluées sur la base de leurs résultats (espérance de vie) et leurs coûts respectifs.

L'espérance de vie moyenne restreinte à 15 ans est estimée à partir l'ensemble des 1000 patients incidents sur les 180 mois de la simulation. Elle correspond au nombre moyen de mois de traitement.

Le coût moyen d'une stratégie est estimé à partir de l'ensemble des 1000 patients sur les 180 mois de la simulation. Il comprend les coûts liés à la prise en charge (coût moyen mensuel pour un patient stable dans une des 10 modalités de traitement) et les coûts de transitions (démarrage, entraînement, greffe, décès).

En l'absence d'un seuil d'acceptabilité de coût par unité de résultat et les faibles différentiels d'espérance de vie, nous n'avons pas souhaité calculer des ratios différentiels coûts-résultats⁹. Les stratégies seront donc comparées sur la seule base d'un **coût par mois** qui consiste à diviser le coût moyen d'une stratégie par l'espérance de vie moyenne restreinte.

Une stratégie correspond à :

-Une modification de la répartition initiale des patients dans les différentes modalités de traitement à J0 (démarrage de la cohorte). Exemple : augmentation du nombre de patients dans le compartiment DPA assistée à J0.

Et/ou

-Une modification des taux de transitions entre 2 ou plusieurs compartiments. Exemple : Multiplication des taux de transition de l'ensemble des compartiments dialyse vers le compartiment transplantation donneur décédé par 2, sur les 24 premiers mois.

Et/ou

-Une modification du taux de transition de sortie d'un compartiment alors que dans la stratégie initiale, on avait modifié le taux de transition d'entrée dans ce même compartiment.

⁹ Ces calculs de ratios d'efficacité incrémentielle ont été calculés dans le cadre du rapport HAS.

Exemple : Stratégie de développement de la DPA autonome en privilégiant un retour vers l'HD domicile après 2 ans de DPA autonome (maintenir à domicile ceux qui n'ont pas été greffés).

Et/ou

-Une modification des coûts pris en compte dans le modèle. Exemple : Pour approximer un coût de l'HD quotidienne, multiplication du coût mensuel en HD domicile par 1.7 (ce qui correspond à un doublement du poste de dépense « dialyse » et du poste « autonomie » dans le coût mensuel en HD domicile).

Des analyses de sensibilité sur la mortalité ont été faites en substituant les taux de transition d'un ou plusieurs compartiments vers décès par les taux de transitions du compartiment HD centre (pour les moins de 70 ans) ou DPCA assistée (pour les plus de 70 ans) vers décès observé, à chaque intervalle de temps, ceci afin de prendre en compte un biais de sélection lié aux données observationnelles.

Par ailleurs, les stratégies seront également évaluées en termes de faisabilité, en particulier les volumes de patients à prendre en charge dans les différentes modalités.

4. RESULTATS DE L'EVALUATION MEDICO-ECONOMIQUE

LE CAS DES PATIENTS DE 18-44 ANS, NON DIABETIQUES

(1) STRATEGIES SIMULEES

⇒ **Stratégie 1 : développement de la DPA autonome**

- Analyse de base : Modification de la distribution initiale des modalités de traitement avec augmentation de la DPA autonome de 7.7% (observé) à 23%, aux dépens de de l'HD Centre.
- Alternative : privilégier un retour vers l'HD domicile après 2 ans de DPA (maintenir à domicile ceux qui n'ont pas été greffés) : base + multiplication des taux de transitions entre le compartiment DPA autonome et l'HD domicile par 10 000 entre 24 et 60 mois.
- Alternative : privilégier un retour vers l'HD autodialyse après 2 ans de DPA (maintenir autonome ceux qui n'ont pas été greffés) : base + multiplication des taux de transitions entre le compartiment DPA autonome et l'HD autodialyse par 200 entre 24 et 60 mois.
- Analyses de sensibilité sur la mortalité : **substituer** les taux de transition actuels du compartiment DPA autonome vers décès par les taux de transitions du compartiment HD centre vers décès observé, à chaque intervalle de temps.

⇒ **Stratégie 2 : développement de la DPCA autonome**

- Analyse de base : Modification de la distribution initiale des modalités de traitement avec augmentation de la DPCA autonome de 5.2% (observé) à 21%, aux dépens de de l'HD Centre.
- Alternative : privilégier un retour vers l'HD domicile après 2 ans de DPA (maintenir à domicile ceux qui n'ont pas été greffés) : base + multiplication des

taux de transitions entre le compartiment DPCA autonome et l'HD domicile par 10 000 entre 24 et 60 mois.

- Alternative : privilégier un retour vers l'HD autodialyse après 2 ans de DPA (maintenir autonome ceux qui n'ont pas été greffés) : base + multiplication des taux de transitions entre le compartiment DPCA autonome et l'HD autodialyse par 200 entre 24 et 60 mois.
- Analyses de sensibilité sur la mortalité : **substituer** les taux de transition actuels du compartiment DPCA autonome vers décès par les taux de transitions du compartiment HD centre vers décès observé, à chaque intervalle de temps.

⇒ **Stratégie 3 : développer l'HD à domicile (patients hyperimmunisés ou contre-indication temporaire à la greffe)**

- Analyse de base : Multiplication des taux de transition des compartiments HD centre, UDM, HD autodialyse vers le compartiment HD domicile par 5, sur les 24 premiers mois.
- Alternative : HD quotidienne : base + pour approximer un coût de l'HD quotidienne, multiplication du coût mensuel en HD domicile par 1.8 (ce qui correspond à un doublement du poste de dépense « dialyse » + doublement du poste de dépense « autonomie » dans le coût mensuel en HD domicile).
- Analyse de sensibilité sur la mortalité : **substituer** les taux de transition actuels du compartiment HD domicile vers décès par les taux de transitions du compartiment HD centre vers décès observé, à chaque intervalle de temps.

⇒ **Stratégie 4 : stratégie mixte : développement de la DP autonome (en attendant la greffe) et de l'HD à domicile (patients hyperimmunisés ou contre-indication temporaire à la greffe) :**

-Multiplication de la distribution initiale des modalités de traitement avec augmentation de la DPA autonome de 7.7% (observé) à 19.2%, aux dépens de de l'HD Centre.

- Modification de la distribution initiale des modalités de traitement avec augmentation de la DPCA autonome de 5.2% (observé) à 13.1%, aux dépens de de l'HD Centre.

-Multiplication des taux de transition des compartiments HD centre, UDM, HD autodialyse vers le compartiment HD domicile par 5, dans les 24 premiers mois.

-Multiplication des taux de transitions entre le compartiment DPA autonome et l'HD autodialyse par 200 entre 24 et 60 mois.

-Multiplication des taux de transitions entre le compartiment DPCA autonome et l'HD autodialyse par 200 entre 24 et 60 mois.

- Analyse de sensibilité sur la mortalité : **substituer** les taux de transition actuels des compartiments DPA et DPCA autonome et HD domicile vers décès par les taux de transitions du compartiment HD centre vers décès observé, à chaque intervalle de temps.

⇒ **Stratégie 5 : développement de la greffe, donneur vivant**

- Analyse de base : Multiplication des taux de transition de l'ensemble des compartiments dialyse vers le compartiment transplantation donneur vivant par 2.5, sur toute la période, en maintenant stable le nombre de greffes à partir de donneur décédé (c'est-à-dire multiplier le taux de transition vers la greffe à partir de donneur décédé par 1.25).
- Analyse de sensibilité sur la mortalité : **substituer** les taux de transition actuels du compartiment greffe à partir de donneur vivant vers décès par les taux de transitions du compartiment HD centre vers décès observé, à chaque intervalle de temps.

⇒ **Stratégie 6 : développement de la greffe, donneur décédé**

- Analyse de base : Multiplication des taux de transition de l'ensemble des compartiments dialyse vers le compartiment transplantation donneur décédé par 2, sur toute la période, en maintenant le nombre de greffes donneur vivant stable (c'est-à-dire multiplier le taux de transition vers la greffe donneur vivant par 1.5).
- Analyse de sensibilité sur la mortalité : **substituer** les taux de transition actuels du compartiment greffe donneur décédé vers décès par les taux de transitions du compartiment HD centre vers décès observé, à chaque intervalle de temps.

⇒ **Stratégie 7 : développement de la greffe, donneur vivant et donneur décédé**

- Analyse de base : Multiplication des taux de transition de l'ensemble des compartiments dialyse vers les compartiments transplantation par 2, sur toute la période.
- Analyse de sensibilité sur la mortalité : **substituer** les taux de transition actuels des compartiments greffe donneur vivant et greffe donneur décédé vers décès par les taux de transitions du compartiment HD centre vers décès observé, à chaque intervalle de temps.

(2) RESULTATS

Dans la stratégie fondée sur des prédictions à partir de données observées, l'espérance de vie restreinte sur 180 mois de ces patients était en moyenne de 161,9 mois. Dans ce groupe d'âge, la transplantation rénale apparaît comme la modalité de traitement la plus utilisée (70% du temps passé sur la période). Les stratégies de prise en charge évaluées sur 15 ans sont tronquées à droite et ne permettent pas de simuler des stratégies de retour en dialyse après échecs de greffes. A 180 mois, 18,8% des patients jeunes non diabétiques étaient décédés.

La Figure 9 décrit l'évolution dans le temps de la répartition de cette cohorte de patients sur 180 mois en fonction des 10 modalités de traitement et vers le décès. Elle illustre l'impact de la greffe à partir de donneur vivant qui intervient essentiellement dans les 2 premières années, alors que « l'accumulation » de la greffe à partir de donneur décédé se poursuit jusqu'à 5 ans.

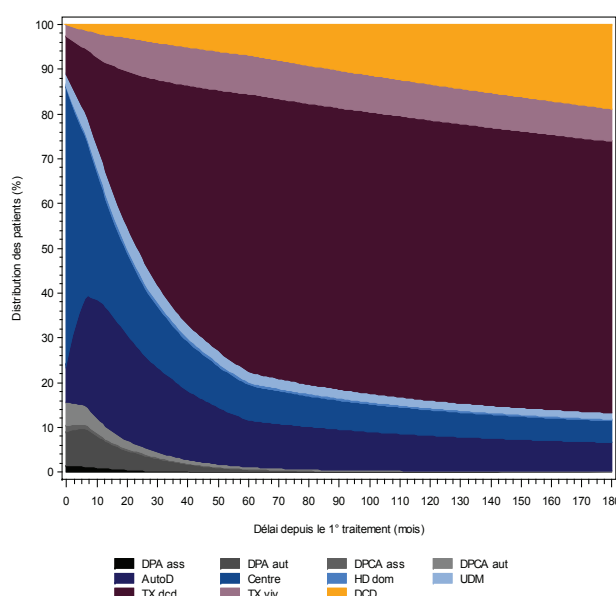


FIGURE 9. REPARTITION DES EFFECTIFS PREDITS ENTRE LES DIFFERENTS COMPARTIMENTS EN FONCTION DE L'ANCIENNETE (PREDICTION BASEE SUR LES DONNEES OBSERVEES).

Description des couleurs de bas en haut

En gris = DPA autonome, DPA assistée, DPCA autonome, DPCA assistée

En bleue = HD en Autodialyse, en centre, à domicile et en UDM

En violet : greffe à partir d'un donneur décédé, greffe à partir d'un donneur vivant

En orange : décès

Dans le Tableau 6 figurent les résultats d'espérance de vie, de coût global et de coût par mois, pour les 7 stratégies envisagées chez les patients de 18-44 ans non diabétiques.

L'écart maximum d'espérance de vie entre ces différentes stratégies était de 4.3 mois.

L'écart maximum de coût par mois entre ces différentes stratégies était de 500€ par mois. La stratégie la plus chère étant le développement de la dialyse quotidienne à domicile (2 714€ par mois) ; la moins chère le développement de la greffe tout type de donneur (2 215 € par mois). En dehors de la dialyse quotidienne à domicile, toutes les stratégies envisagées étaient moins chères que la stratégie basée sur les données observées (2 684€ par mois).

L'impact de ces simulations, en termes de temps passé dans chacune des modalités et en termes de nombre de transitions (entrées dans un compartiment), figurent dans le Tableau 7.

Tableau 6. Résultats des simulations faites chez les patients de 18-44 ans, non diabétiques

Stratégies évaluées	Espérance de vie moyenne sur 180 mois (mois)	Coût global moyen pour 1 patient (euros)	coût par mois (euros)
Stratégie 0 : sans changement	161,9	434 493	2 684
Stratégie 1 : développement de la DPA autonome			
DPA autonome seule	163,0	427 029	2 620
DPA autonome + retour HD autodialyse	163,0	427 783	2 624
DPA autonome + retour HD domicile	163,1	427 789	2 623
DPA autonome + retour HD autodialyse + mortalité HDC	162,9	427 404	2 624
DPA autonome + retour HD domicile+ mortalité HDC	163,0	427 355	2 622
Stratégie 2 : développement de la DPCA autonome			
DPCA autonome seule	162,3	425 889	2 624
DPCA autonome + retour HD autodialyse	162,7	425 855	2 617
DPCA autonome + retour HD domicile	162,7	425 972	2 618
DPCA autonome + retour HD autodialyse+ mortalité HDC	162,6	425 539	2 617
DPCA autonome + retour HD domicile+ mortalité HDC	162,6	425 715	2 618
Stratégie 3 : développement de l'HD à domicile			
HD domicile	162,3	431 094	2 656
HD quotidienne à domicile	162,3	440 477	2 714
HD domicile+ mortalité HDC	162,3	430 950	2 655
HD quotidienne à domicile+ mortalité HDC	162,3	440 277	2 713
Stratégie 4 : stratégie mixte : développement de la DP autonome et de l'HD à domicile			
DP autonome et HD domicile	163,6	422 701	2 584
DP autonome et HD domicile + mortalité HDC	163,5	422 577	2 585
Stratégie 5 : développement de la greffe, donneur vivant			
Greffe, donneur vivant	164,3	401 490	2 444
Greffe, donneur vivant+ mortalité HDC	164,2	401 240	2 444
Stratégie 6 : développement de la greffe, donneur décédé			
Greffe, donneur décédé	165,9	370 352	2 232
Greffe, donneur décédé+ mortalité HDC	164,9	369 070	2 238
Stratégie 7 : développement de la greffe, donneur vivant et donneur décédé			
Greffe, donneur vivant et donneur décédé	166,2	368 200	2 215
Greffe, donneur vivant et donneur décédé+ mortalité HDC	165,2	366 940	2 221

TABEAU 7. IMPACT EN TERMES DE TEMPS PASSE ET DE NOMBRE DE TRANSITIONS DES SIMULATIONS FAITES CHEZ LES PATIENTS DE 18-44 ANS, NON DIABETIQUES

	Sans Changement	DPA			DPCA			Mixte			TX DCD	TX mixte
		DPA autonome	DPA retour HD auto	DPA retour HD dom	DPCA autonome	DPCA retour HD auto	DPCA retour HD dom	HD dom	DP HD dom	TXVIV		
Distribution initiale (%)	DPA non assistée	23,0	23,0	23,0	7,7	7,7	7,7	7,7	19,2	7,7	7,7	7,7
	DPCA non assistée	5,2	5,2	5,2	20,9	20,9	20,9	5,2	20,9	5,2	5,2	5,2
	HD en Centre	61,7	46,4	46,4	46,1	46,1	46,1	61,7	42,4	61,7	61,7	61,7
Répartition moyenne du temps passé sur la période (%)	DPA assistée	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1
	DPA non assistée	3,2	2,5	2,7	2,0	1,9	1,9	1,5	2,3	1,2	0,9	0,9
	DPCA assistée	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1
	DPCA non assistée	0,8	0,8	0,8	2,4	1,8	1,9	0,8	1,2	0,7	0,6	0,5
	HD en autodialyse	12,8	11,4	11,3	11,5	12,2	11,4	12,2	12,4	9,4	6,4	6,2
	HD centre	11,3	10,1	9,9	10,2	10,0	9,9	10,6	9,0	9,5	7,7	7,6
	HD domicile	0,7	0,6	1,7	0,6	0,6	1,4	1,7	1,4	0,5	0,3	0,3
	HD UDM	2,7	2,4	2,4	2,5	2,5	2,5	2,6	2,3	2,1	1,4	1,4
	Greffe donneur décédé	61,3	62,1	61,8	61,6	61,8	61,8	61,6	62,1	60,9	73,2	71,5
	Greffe donneur vivant	8,6	8,9	8,9	8,9	9,0	8,9	8,7	9,0	15,6	9,3	11,4
Nombre de transitions	DPA non assistée	134	285	284	180	174	175	133	265	130	127	126
	DPCA non assistée	77	79	77	233	233	233	76	154	75	74	74
	HD domicile	36	32	32	33	32	66	96	77	31	27	27
	HD en autodialyse	624	562	622	56 2	596	558	610	616	575	533	528
	transplantation DCD	874	884	883	876	881	882	880	889	867	1023	1001
	transplantation VIV	99	103	103	103	103	102	186	104	182	107	132
	HD en Centre	958	829	821	831	822	820	956	782	928	903	901
	Décès	189	182	181	187	183	183	186	177	163	149	146

Dans ce groupe de patients jeunes, la **greffe rénale** tient déjà une place importante puisque sur 15 ans, les patients passent en moyenne 70% du temps avec un greffon fonctionnel. La stratégie 5 proposée prévoit un nombre de greffes de donneur vivant multiplié par 2, passant de 99 à 182 greffes. Dans la stratégie 6 proposée, l'impact de la greffe à partir de donneur décédé est important mais nécessiterait une augmentation de l'activité de 17%. Le nombre de greffons nécessaire passerait de 874 à 1023 (certains patients bénéficient de plusieurs greffes). Les augmentations proposées dans la stratégie 7 aboutiraient à 83% du temps moyen passé avec un greffon fonctionnel, ce qui est évidemment fortement souhaitable dans cette population jeune dont la réinsertion dans la vie active doit être une priorité (Figure 10). A ce jour, un tel développement de la greffe se heurte à la pénurie d'organes. Cependant, de tels objectifs ont été affichés dans le plan Greffe 2012-2016¹⁰ et dans l'Instruction N°DGOS/R3/2013/299 du 12 juillet 2013 relative aux schémas interrégionaux d'organisation des soins des activités de greffes d'organes et de greffes de cellules hématopoïétiques¹¹. Les possibilités de développement de la greffe ont également fait l'objet d'une recommandation de la Haute Autorité de Santé (Haute Autorité de Santé 2012). Chez ces patients jeunes avec une espérance de vie longue, les stratégies de choix du meilleur greffon avec la meilleure compatibilité HLA doivent également être optimisées afin de ne pas handicaper la possibilité d'une greffe ultérieure.

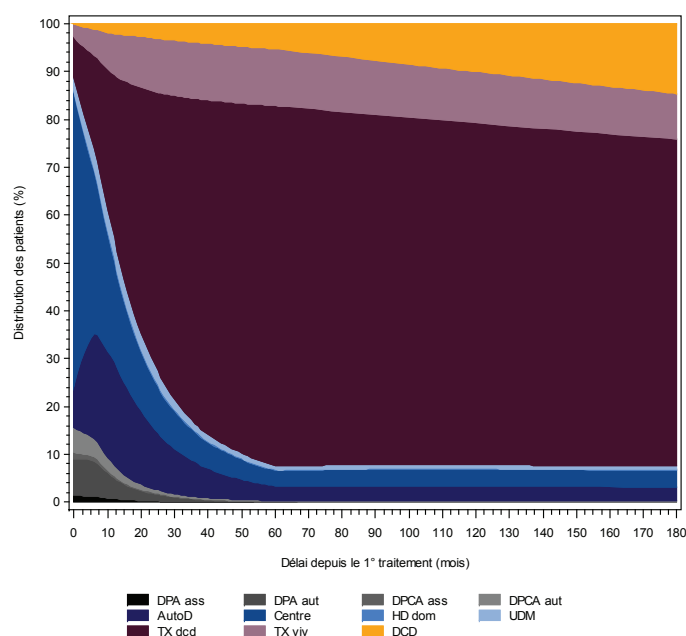


FIGURE 10. REPARTITION DES EFFECTIFS PREDITS ENTRE LES DIFFERENTS COMPARTIMENTS EN FONCTION DE L'ANCIENNETE (STRATEGIE 7 : DEVELOPPEMENT DE LA GREFFE, TOUT TYPE DE DONNEUR).

Description des couleurs de bas en haut

En gris = DPA assistée, DPA autonome, DPCA assistée, DPCA autonome

En bleue = HD en Autodialyse, en centre, à domicile et en UDM

En violet : greffe à partir d'un donneur décédé, greffe à partir d'un donneur vivant

En orange : décès

Les stratégies de développement de la **dialyse péritonéale** (stratégie 1 et 2), donc des prises en charge privilégiant l'autonomie des patients à domicile, ont un impact modéré sur l'espérance de vie et sur les coûts, alors que le nombre de patients qui démarrent un tel traitement a été augmenté respectivement à 285 patients en DPA (vs 134) et 233 en DPCA (vs 77). Cet impact

¹⁰ Plan greffe 2012-2016 : <http://www.agence-biomedecine.fr/Plan-greffe-2012-2016>

¹¹ http://circulaire.legifrance.gouv.fr/pdf/2013/07/cir_37285.pdf

mineur s'explique en partie en raison du faible temps moyen passé dans cette technique. En effet, dans la stratégie correspondant aux prédictions basées sur les pratiques actuelles, le temps moyen passé en dialyse péritonéale ne correspond qu'à 2.7% du temps total. La DPCA autonome est sur le plan économique plus intéressante en raison du plus faible coût des consommables que la DPA. L'impact de plusieurs changements de poches dans la journée doit cependant être pris en compte dans la qualité de vie des patients. Pour les patients n'ayant pas été greffés, une stratégie privilégiant le retour en autodialyse ou en HD à domicile, de façon programmée, permettrait de maintenir l'autonomie des patients lorsque la dialyse péritonéale ne peut être poursuivie.

Le développement de **l'HD domicile** (stratégie 3) a peu d'impact économique (2 656€ par mois vs 2 684€) mais pourrait apporter un confort de vie aux patients qui souhaitent être traités à domicile mais pas en dialyse péritonéale. A noter que les simulations proposées ne conduisent qu'à une augmentation modérée de démarrage d'une HD à domicile passant de 36 à 96 sur une cohorte de 1 000 patients. Le développement de l'HD quotidienne à domicile, grâce à l'arrivée de nouvelles machines, dont on ne mesure pas encore l'ampleur, mériterait une évaluation médico-économique à part entière. En l'absence de données disponibles, l'hypothèse d'une augmentation des coûts liés à l'augmentation des remboursements de forfaits de dialyse et du forfait « autonomie » rend cette stratégie un peu plus chère que la stratégie basées sur les données observées (2 714€ par mois vs 2 684€).

A l'échelon d'un territoire de santé, une **stratégie mixte** qui développe à la fois la dialyse péritonéale et l'HD à domicile (stratégie 4) permet de diminuer le coût moyen mensuel de 100€ par mois et de proposer les 2 techniques de dialyse selon les souhaits et les possibilités des patients (Figure 11).

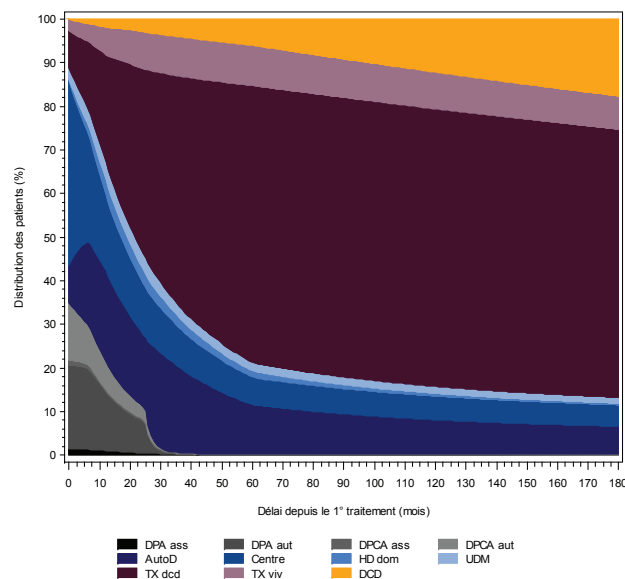


FIGURE 11. REPARTITION DES EFFECTIFS PREDITS ENTRE LES DIFFERENTS COMPARTIMENTS EN FONCTION DE L'ANCIENNETE (STRATEGIE 4 : DEVELOPPEMENT DE LA DIALYSE AUTONOME).

Description des couleurs de bas en haut

En gris = DPA autonome, DPA assistée, DPCA autonome, DPCA assistée

En bleue = HD en Autodialyse, en centre, à domicile et en UDM

En violet : greffe à partir d'un donneur décédé, greffe à partir d'un donneur vivant

En orange : décès

(1) STRATEGIES SIMULEES

⇒ **Stratégie 1 : développement de la DPA autonome**

- Analyse de base : Modification de la distribution initiale des modalités de traitement avec augmentation de la DPA autonome de 3.5% (observé) jusqu'à 13.8%, aux dépens de de l'HD Centre.
- Alternative : privilégier un retour vers l'HD autodialyse après 2 ans de DPA (pour ceux qui n'ont pas été greffés) : Multiplication des taux de transitions entre le compartiment DPA autonome et l'HD autodialyse par 10 000 entre 24 et 60 mois.
- Analyse de sensibilité sur la mortalité : **substituer** les taux de transition actuels du compartiment DPA autonome vers décès par les taux de transitions du compartiment HD centre vers décès observé, à chaque intervalle de temps.

⇒ **Stratégie 2 : développement de la DPCA autonome**

- Analyse de base : Modification de la distribution initiale des modalités de traitement avec augmentation de la DPCA autonome de 3.6% (observé) jusqu'à 14.6%, aux dépens de de l'HD Centre.
- Alternative : privilégier un retour vers l'HD autodialyse après 2 ans de DPCA (pour ceux qui n'ont pas été greffés) : Multiplication des taux de transitions entre le compartiment DPA autonome et l'HD autodialyse par 10 000 entre 24 et 60 mois.
- Analyse de sensibilité sur la mortalité : **substituer** les taux de transition actuels du compartiment DPCA autonome vers décès par les taux de transitions du compartiment HD centre vers décès observé, à chaque intervalle de temps.

⇒ **Stratégie 3 : développer l'HD en autodialyse**

- Analyse de base : Multiplication des taux de transition des compartiments HD centre et UDM vers le compartiment HD autodialyse par 3, sur les 60 premiers mois.
- Analyse de sensibilité sur la mortalité : **substituer** les taux de transition actuels du compartiment HD autodialyse vers décès par les taux de transitions du compartiment HD centre vers décès observé, à chaque intervalle de temps.

⇒ **Stratégie 4 : stratégie mixte : développement de la DP autonome et de l'HD en autodialyse**

-Modification de la distribution initiale des modalités de traitement avec augmentation de la DPCA autonome de 3.6% (observé) jusqu'à 13.8%, aux dépens de de l'HD Centre.

-Modification de la distribution initiale des modalités de traitement avec augmentation de la DPA autonome de 3.5% (observé) jusqu'à 14.6%, aux dépens de de l'HD Centre.

-Multiplication des taux de transition des compartiments HD centre et UDM vers le compartiment HD autodialyse par 3, sur les 60 premiers mois.

-Multiplication des taux de transitions entre les compartiments DPA et DPCA autonomes et l'HD autodialyse par 10 000 24 et 60 mois.

- Analyse de sensibilité sur la mortalité : **substituer** les taux de transition actuels des compartiments DP autonomes et HD autodialyse vers décès par les taux de transitions du compartiment HD centre vers décès observé, à chaque intervalle de temps.

⇒ **Stratégie 5 : développement de la greffe, donneur vivant**

- Analyse de base : Multiplication des taux de transition de l'ensemble des compartiments dialyse vers le compartiment transplantation donneur vivant par 20, sur les 24 premiers mois, en maintenant le nombre de greffe donneur décédé stable (c'est-à-dire multiplier le taux de transition vers la greffe donneur décédé par 1.1).
- Analyse de sensibilité sur la mortalité : **substituer** les taux de transition actuels du compartiment greffe donneur vivant vers décès par les taux de transitions du compartiment HD centre vers décès observé, à chaque intervalle de temps.

⇒ **Stratégie 6 : développement de la greffe, donneur décédé**

- Analyse de base : Multiplication des taux de transition de l'ensemble des compartiments dialyse vers le compartiment transplantation donneur décédé par 2, sur les 24 premiers mois, en maintenant le nombre de greffe donneur vivant stable (c'est-à-dire multiplier le taux de transition vers la greffe donneur vivant par 1.5).
- Analyse de sensibilité sur la mortalité : **substituer** les taux de transition actuels du compartiment greffe donneur décédé vers décès par les taux de transitions du compartiment HD centre vers décès observé, à chaque intervalle de temps.

⇒ **Stratégie 7 : développement de la greffe, donneur vivant et donneur décédé**

- Analyse de base : Multiplication des taux de transition de l'ensemble des compartiments dialyse vers les compartiments transplantation par 2 et donneur vivant par 20, sur les 24 premiers mois.
- Analyse de sensibilité sur la mortalité : **substituer** les taux de transition actuels des compartiments greffe donneur vivant et greffe donneur décédé vers décès par les taux de transitions du compartiment HD centre vers décès observé, à chaque intervalle de temps.

(2) RESULTATS

Dans la stratégie de base fondée sur des prédictions à partir des données observées, l'espérance de vie restreinte sur 180 mois de ces patients était en moyenne de 130,8 mois. Dans ce groupe, 48% des patients sont décédés à 180 mois (Figure 12). Pour les autres, les stratégies évaluées sont tronquées à droite et ne permettent pas d'évaluer des stratégies de retour en dialyse après un échec de greffe.

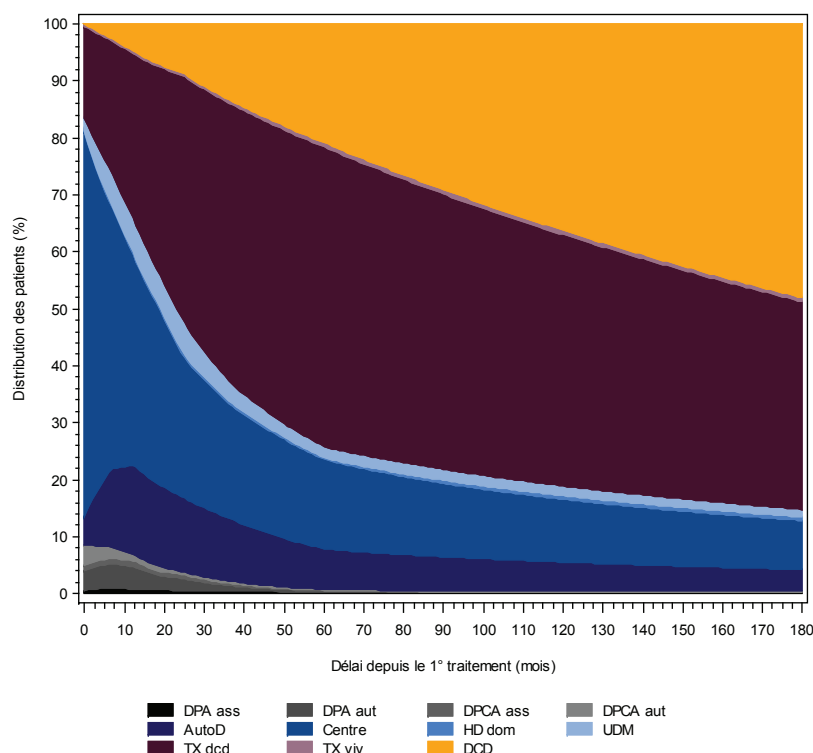


FIGURE 12. REPARTITION DES EFFECTIFS PREDITS ENTRE LES DIFFERENTS COMPARTIMENTS EN FONCTION DE L'ANCIENNETE (PREDICTION BASEE SUR LES DONNEES OBSERVEES).

Description des couleurs de bas en haut

En gris = DPA autonome, DPA assistée, DPCA autonome, DPCA assistée

En bleue = HD en Autodialyse, en centre, à domicile et en UDM

En violet : greffe à partir d'un donneur décédé, greffe à partir d'un donneur vivant

En orange : décès

Dans le Tableau 8 figurent les résultats d'espérance de vie et de coût global pour les 7 stratégies envisagées chez les patients de 18-45 ans diabétiques.

L'écart maximum d'espérance de vie entre ces différentes stratégies était de 8.5 mois. L'espérance de vie prédite la plus élevée étant celle de la stratégie de développement de la greffe tout type de donneurs confondus (stratégie 7).

L'écart maximum de coût par mois entre ces différentes stratégies était de 438€ par mois. La stratégie la plus chère étant la stratégie basée sur les données observées (4 485€ par mois) ; la moins chère correspond au développement de la greffe tout type de donneurs (4 047 € par mois).

L'impact de ces simulations, en termes de temps passé dans chacune des modalités et de nombre de transitions (entrées dans un compartiment), figurent dans le Tableau 9.

TABLEAU 8. RESULTATS DES SIMULATIONS FAITES CHEZ LES PATIENTS DE 18-44 ANS, DIABETIQUES

Stratégies évaluées	Espérance de vie moyenne sur 180 mois (mois)	Coût global moyen pour 1 patient (euros)	coût par mois
Stratégie 0 : sans changement	130,8	586 632	4 485
Stratégie 1 : développement de la DPA autonome			
DPA autonome seule	130,8	580 980	4 442
DPA autonome + retour HD autodialyse	130,9	582 209	4 448
DPA autonome + retour HD autodialyse + mortalité HD centre	130,8	581 783	4 448
Stratégie 2 : développement de la DPCA autonome			
DPCA autonome seule	131,4	578 017	4 399
DPCA autonome + retour HD autodialyse	131,6	578 448	4 396
DPCA autonome + retour HD autodialyse + mortalité HD centre	131,6	578 193	4 394
Stratégie 3 : développer l'HD en autodialyse			
HD autodialyse	135,4	581 300	4 293
HD autodialyse + mortalité HD centre	134,7	578 196	4 292
Stratégie 4 : stratégie mixte : développement de la DP autonome et de l'HD en autodialyse			
DP autonome + HD autodialyse	135,4	570 096	4 210
DP autonome + HD autodialyse + mortalité HD centre	134,8	567 567	4 210
Stratégie 5 : développement de la greffe, donneur vivant			
Greffe, donneur vivant	132,8	580 056	4 368
Greffe donneur vivant + mortalité HD centre	132,8	579 962	4 367
Stratégie 6 : développement de la greffe, donneur décédé			
Greffe, donneur décédé	137,3	562 192	4 095
Greffe donneur décédé + mortalité HD centre	135,4	556 941	4 113
Stratégie 7 : développement de la greffe, donneur vivant et donneur décédé			
Greffe, vivant et décédé	138,3	559 641	4 047
Greffe donneur vivant et décédé + mortalité HD centre	136,4	554 461	4 065

TABEAU 9. IMPACT EN TERMES DE TEMPS PASSE ET DE NOMBRE DE TRANSITIONS DES SIMULATIONS FAITES CHEZ LES PATIENTS DE 18-44 ANS, DIABETIQUES

	Sans changement	DPA autonome	DPA retour HD autodialyse	DPCA autonome	DPCA retour HD auto	HD autodialyse	Mixte DP HD auto	TX DCD	TX VIV	TX mixte
Distribution initiale (%)	DPA non assistée	3,5	13,8	3,5	3,5	3,5	13,8	3,5	3,5	3,5
	DPCA non assistée	3,6	3,6	14,6	14,6	3,6	14,6	3,6	3,6	3,6
	HD en Centre	67,4	57,1	56,5	56,5	67,4	46,2	67,4	67,4	67,4
Répartition moyenne du temps passé sur la période (%)	DPA assistée	0,6	0,7	0,7	0,7	0,5	0,8	0,5	0,6	0,5
	DPA non assistée	0,9	2,5	2,2	1,3	0,9	2,4	0,7	0,9	0,7
	DPCA assistée	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2	0,3	0,2
	DPCA non assistée	0,5	0,6	0,6	1,4	0,5	1,2	0,4	0,5	0,4
	HD en autodialyse	9,9	9,3	10,0	9,2	16,2	14,7	7,2	9,3	7,1
	HD centre	23,4	22,0	21,9	21,7	17,5	15,7	18,9	21,8	18,3
	HD domicile	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,6	0,5	0,7	0,5
	HD UDM	3,4	3,3	3,3	3,2	2,6	2,4	2,6	3,2	2,5
	Greffe donneur décédé	59,4	59,9	59,5	60,7	59,9	61,0	68,1	58,8	66,4
	Greffe donneur vivant	0,9	0,9	0,9	0,9	1,1	1,0	0,8	3,9	3,3
Nombre de transitions	DPA non assistée	66	169	169	97	65	198	64	69	67
	DPCA non assistée	57	59	59	166	57	169	57	57	57
	HD en autodialyse	382	358	387	357	645	585	345	374	343
	transplantation DCD	730	735	733	743	765	775	844	730	829
	transplantation VIV	13	13	13	13	16	16	12	46	40
	HD en Centre	1096	1024	1021	1012	1146	971	1093	1096	1093
	Décès	481	479	479	476	452	449	435	467	429

A noter que cette population représente un très faible volume. Il y avait seulement 123 patients parmi les incidents 2011 âgés de 18 à 44 ans avec un diabète associé. Leur espérance de vie restreinte sur 15 ans se situe autour de 131 mois, soit 30 mois de moins que les patients du même âge mais sans diabète.

La stratégie la plus efficiente est le développement de la **greffe rénale**. Cette stratégie a porté sur les 24 premiers mois après le démarrage afin de greffer rapidement ces patients potentiellement fragiles du fait de leur diabète associé. En raison d'une population potentiellement plus fragile, une analyse de sensibilité sur la mortalité permettant de prendre en compte un éventuel élargissement des indications montre un impact faible sur l'espérance de vie (-2 mois). Le gain de 5 000 euros dans cette analyse de sensibilité est lié au fait que si la survie est moins bonne, le coût global diminuera du fait d'une prise en charge plus courte. Le coût par mois est identique. A noter que dans ce sous-groupe, à ce jour la greffe de donneur vivant est exceptionnelle. Elle ne représente que 0.9% du temps. Chez ces jeunes patients diabétiques, le diabète de type 1 concerne 63% des patients et doit donc faire discuter de l'opportunité d'une greffe de pancréas associée à la greffe rénale.

Les stratégies de développement de la **dialyse péritonéale autonome** ou de **l'HD en autodialyse** (stratégies 1, 2, 3 et 4) ont un impact modéré sur l'espérance de vie et sur les coûts mais doivent être développées car elles privilégient l'autonomie des patients, en attente d'une éventuelle greffe ou en cas de contre-indication à la greffe. Un tel développement doit être accompagné d'une information précoce des patients leur permettant de choisir la modalité de traitement la plus adaptée à leurs besoins ou conditions de vie.

A l'échelon d'un territoire de santé, une **stratégie mixte** qui développe à la fois la dialyse péritonéale et l'HD en autodialyse (stratégie 4) permet de diminuer le coût moyen mensuel de 275€ par mois et par patient et de proposer les 2 techniques de dialyse selon les souhaits et les possibilités des patients (Figure 13).

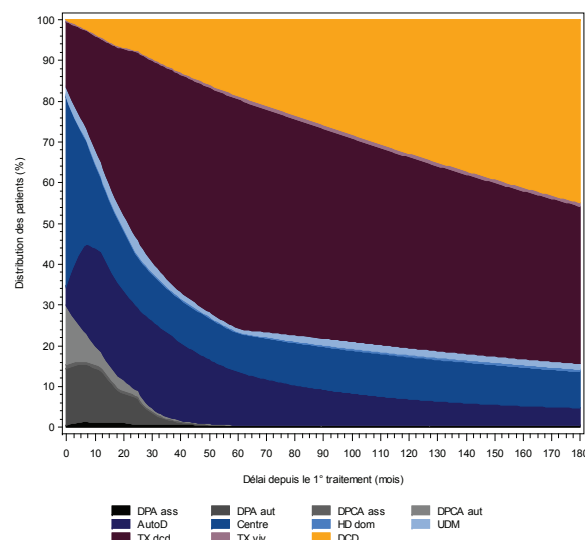


FIGURE 13. REPARTITION DES EFFECTIFS PREDITS ENTRE LES DIFFERENTS COMPARTIMENTS EN FONCTION DE L'ANCIENNETE (STRATEGIE 4 : DEVELOPPEMENT DE LA DIALYSE AUTONOME).

Description des couleurs de bas en haut

En gris = DPA autonome, DPA assistée, DPCA autonome, DPCA assistée

En bleue = HD en Autodialyse, en centre, à domicile et en UDM

En violet : greffe à partir d'un donneur décédé, greffe à partir d'un donneur vivant

(1) STRATEGIES SIMULEES

⇒ **Stratégie 1 : développement de la DPA autonome**

- Analyse de base : Modification de la distribution initiale des modalités de traitement avec augmentation de la DPA autonome de 3.9% (observé) jusqu'à 15.6%, aux dépens de de l'HD Centre.
- Alternative : privilégier un retour vers l'HD autodialyse après 2 ans de DPA (pour ceux qui n'ont pas été greffés) : base + multiplication des taux de transitions entre le compartiment DPA autonome et l'HD autodialyse par 10 000 entre 24 et 60 mois.
- Analyse de sensibilité sur la mortalité : **Substituer** les taux de transition actuels du compartiment DPA autonome vers décès par les taux de transitions du compartiment HD centre vers décès observé, à chaque intervalle de temps.

⇒ **Stratégie 2 : développement de la DPCA autonome**

- Analyse de base : Modification de la distribution initiale des modalités de traitement avec augmentation de la DPCA autonome de 5.0% (observé) jusqu'à 19.9%, aux dépens de de l'HD Centre.
- Alternative : privilégier un retour vers l'HD autodialyse après 2 ans de DPCA (pour ceux qui n'ont pas été greffés) : base + multiplication des taux de transitions entre le compartiment DPCA autonome et l'HD autodialyse par 10 000 entre 24 et 60 mois.
- Analyse de sensibilité sur la mortalité : **Substituer** les taux de transition actuels du compartiment DPCA autonome vers décès par les taux de transitions du compartiment HD centre vers décès observé, à chaque intervalle de temps.

⇒ **Stratégie 3 : développer l'HD en autodialyse (patients hyperimmunisés ou contre-indication temporaire à la greffe)**

- Analyse de base : Multiplication des taux de transition des compartiments HD centre et UDM vers le compartiment HD autodialyse par 2, sur les 60 premiers mois.
- Alternative : privilégier un retour vers l'HD UDM après 5 ans de HD autodialyse (pour ceux qui n'ont pas été greffés) : base + multiplication des taux de transitions entre le compartiment HD autodialyse et l'HD UDM par 3, entre 60 et 180 mois.
- Analyse de sensibilité sur la mortalité : **Substituer** les taux de transition actuels du compartiment HD autodialyse vers décès par les taux de transitions du compartiment HD centre vers décès observé, à chaque intervalle de temps.

⇒ **Stratégie 4 : stratégie mixte : développement de la DP autonome et de l'HD en autodialyse**

-Modification de la distribution initiale des modalités de traitement avec augmentation de la DPA autonome de 3.9% (observé) jusqu'à 15.6%, aux dépens de de l'HD Centre.

-Modification de la distribution initiale des modalités de traitement avec augmentation de la DPCA autonome de 5.0% (observé) jusqu'à 19.9%, aux dépens de de l'HD Centre.

- Multiplication des taux de transition des compartiments HD centre et UDM vers le compartiment HD autodialyse par 2, sur les 60 premiers mois.

-Multiplication des taux de transitions entre les compartiments DPA et DPCA autonomes et l'HD autodialyse par 10 000 24 et 60 mois.

- Pour limiter l'effet mécanique du modèle sur la transplantation, multiplication des taux de transitions entre le compartiment HD autodialyse et la greffe donneur décédé par 0.9 sur toute la période.

- Analyse de sensibilité sur la mortalité : **Substituer** les taux de transition actuels des compartiments DPA autonome, DPCA autonome et HD autodialyse par les taux de transitions du compartiment HD centre vers décès observé, à chaque intervalle de temps.

⇒ **Stratégie 5 : développement de la greffe, donneur décédé**

- Analyse de base: Multiplication des taux de transition de l'ensemble des compartiments dialyse vers le compartiment transplantation donneur décédé par 2, sur les 24 premiers mois, en maintenant le nombre de greffes donneur vivant stable (ce qui revient à multiplier les taux de transition vers la greffe donneur vivant par 1.3).
- Analyse de sensibilité sur la mortalité : **Substituer** les taux de transition actuels du compartiment transplantation donneur décédé vers décès par les taux de transitions du compartiment HD centre vers décès observé, à chaque intervalle de temps.

⇒ **Stratégie 6 : développement de la greffe, donneur vivant**

- Analyse de base: Multiplication des taux de transition de l'ensemble des compartiments dialyse vers le compartiment transplantation donneur vivant par 5, sur les 24 premiers mois, en maintenant le nombre de greffes donneur décédé stable (ce qui revient à multiplier les taux de transition vers la greffe donneur décédé par 1.15).
- Analyse de sensibilité sur la mortalité : **Substituer** les taux de transition actuels du compartiment transplantation donneur vivant vers décès par les taux de transitions du compartiment HD centre vers décès observé, à chaque intervalle de temps.

- ⇒ **Stratégie 7 : stratégie mixte : développement de la greffe, donneur vivant et donneur décédé**
- Analyse de base : Multiplication des taux de transition de l'ensemble des compartiments dialyse vers les compartiments transplantation donneur vivant par 5 et compartiment transplantation donneur décédé par 2, sur les 24 premiers mois.
 - Analyse de sensibilité sur la mortalité : **Substituer** les taux de transition actuels du compartiment transplantation donneur vivant vers décès par les taux de transitions du compartiment HD centre vers décès observé, à chaque intervalle de temps.
- ⇒ **Stratégie 8 : développement de l'UDM au démarrage**
- Modification de la distribution initiale des modalités de traitement avec augmentation de l'HD UDM de 2,7% (observé) jusqu'à 8,1%, aux dépens de de l'HD Centre.
 - Analyse de sensibilité sur la mortalité : **Substituer** les taux de transition actuels du compartiment HD en UDM vers décès par les taux de transitions du compartiment HD centre vers décès observé, à chaque intervalle de temps.

(2) RESULTATS

Dans la stratégie de base fondée sur des prédictions à partir des données observées, l'espérance de vie restreinte sur 180 mois de ces patients était en moyenne de 110.4 mois. Dans ce groupe, 62% des patients sont décédés à 180 mois (Figure 14).

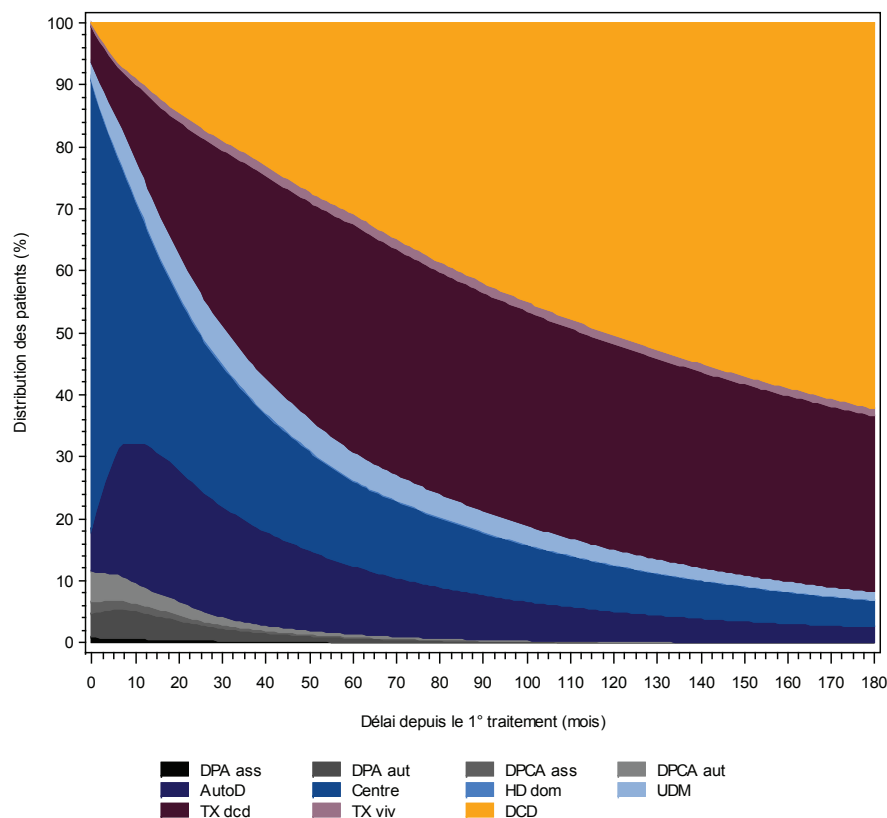


FIGURE 14. REPARTITION DES EFFECTIFS PREDITS ENTRE LES DIFFERENTS COMPARTIMENTS EN FONCTION DE L'ANCIENNETE (PREDICTION BASEE SUR LES DONNEES OBSERVEES).

Description des couleurs de bas en haut

En gris = DPA autonome, DPA assistée, DPCA autonome, DPCA assistée

En bleue = HD en Autodialyse, en centre, à domicile et en UDM

En violet : greffe à partir d'un donneur décédé, greffe à partir d'un donneur vivant

En orange : décès

Dans le Tableau 10 figurent les résultats d'espérance de vie et de coût global pour les 8 stratégies envisagées chez les patients de 45-69 ans non diabétiques.

L'écart maximum d'espérance de vie entre ces différentes stratégies était de 7.1 mois. L'espérance de vie prédite la plus élevée étant celle de la stratégie de développement de la greffe tout type de donneurs confondus (stratégie 7).

L'écart maximum de coût par mois entre ces différentes stratégies était de 466€ par mois. Les stratégies les plus chères sont la stratégie basée sur les données observées (3 685€ par mois) et celle basée sur le développement de l'UDM au démarrage (3 672 € par mois); la moins chère est celle correspondant au développement de la greffe tout type de donneurs (3 219 € par mois).

L'impact de ces simulations, en termes de temps passé dans chacune des modalités et en termes de nombre de transitions (entrées dans un compartiment), figurent dans le Tableau 11.

TABLEAU 10. RESULTATS DES SIMULATIONS FAITES CHEZ LES PATIENTS DE 45-69 ANS, NON DIABETIQUES

Stratégies évaluées	Espérance de vie moyenne sur 180 mois (mois)	Coût global moyen pour 1 patient (euros)	coût moyen par mois (euros)
Stratégie 0 : sans changement	110,4	406 854	3 685
Stratégie 1 : développement de la DPA autonome			
DPA autonome seule	112,2	402 636	
DPA autonome + retour HD autodialyse	112,7	405 236	3 596
DPA autonome + retour HD autodialyse + mortalité HDC	112,4	404 150	3 596
Stratégie 2 : développement de la DPCA autonome			
DPCA autonome seule	111,5	399 310	
DPCA autonome + retour HD autodialyse	112,6	402 640	3 576
DPCA autonome + retour HD autodialyse+ mortalité HDC	112,4	401 849	3 575
Stratégie 3 : développement de l'HD autodialyse			
HD autodialyse	116,5	406 583	
HD autodialyse + retour HD UDM	116,4	407 359	3 500
HD autodialyse + retour HD UDM+ mortalité HDC	115,1	402 927	3 501
Stratégie 4 : stratégie mixte : développement de la DP autonome et de l'HD à domicile			
DP autonome et HD autodialyse	118,9	404 846	3 405
DP autonome et HD autodialyse + mortalité HDC	117,8	400 891	3 403
Stratégie 5 : développement de la greffe, donneur vivant			
Greffe, donneur vivant	113,0	397 145	3 515
Greffe, donneur vivant+ mortalité HDC	112,0	400 758	3 578
Stratégie 6 : développement de la greffe, donneur décédé			
Greffe, donneur décédé	116,2	382 505	3 292
Greffe, donneur décédé+ mortalité HDC	114,3	380 455	3 329
Stratégie 7 : développement de la greffe, donneur vivant et donneur décédé			
Stratégie mixte : greffe, donneur vivant et donneur décédé	117,5	378 187	3 219
Greffe, donneur vivant et donneur décédé+ mortalité HDC	115,7	375 856	3 249
Stratégie 8 : développement de l'UDM au démarrage			
UDM au démarrage	111,3	408 748	3 672
UDM au démarrage + mortalité HDC	110,9	407 268	3 672

TABLEAU 11. IMPACT EN TERMES DE TEMPS PASSE ET DE NOMBRE DE TRANSITIONS DES SIMULATIONS FAITES CHEZ LES PATIENTS DE 45-69 ANS, NON DIABETIQUES

	Sans changement	DPA + retour HD auto		DPCA autonome	DPCA + retour HD auto	HD auto + retour UDM		Mixte DP HD auto		TX DCD		TX VIV		Mixte TX		UDM démarriage
		DPA autonome	DPA + retour HD auto													
DPA non assistée	3,9	15,6	15,6	3,9	3,9	3,9	3,9	15,6	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9
DPCA non assistée	5,0	5,0	5,0	19,9	19,9	5,0	5,0	19,9	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
HD en UDM	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	8,1
HD en Centre	72,1	60,4	60,4	57,2	57,2	72,1	72,1	45,5	72,1	72,1	72,1	72,1	72,1	72,1	72,1	66,7
DPA assistée	0,3	0,3	0,3	0,4	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,3	0,2	0,3	0,2	0,3	0,3
DPA non assistée	1,5	4,0	3,0	2,4	2,2	1,4	1,4	3,3	1,1	1,3	1,3	1,1	1,3	1,1	1,5	1,5
DPCA assistée	0,5	0,5	0,5	0,6	0,5	0,4	0,4	0,5	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5
DPCA non assistée	1,1	1,2	1,2	3,5	2,5	1,1	1,1	2,4	0,9	1,0	0,9	0,9	1,0	0,9	1,1	1,1
HD en autodialyse	15,1	13,6	15,3	13,4	15,1	20,5	19,4	20,4	11,3	13,7	11,3	11,3	13,7	11,3	14,8	14,8
HD centre	23,6	21,4	21,2	21,2	20,8	18,2	18,2	15,2	19,8	21,9	19,8	19,8	21,9	19,8	22,7	22,7
HD domicile	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,3	0,2	0,3	0,2	0,2	0,3	0,3
HD UDM	5,9	5,4	5,5	5,3	5,4	4,9	5,9	4,4	4,6	5,3	4,6	5,3	4,6	4,6	7,2	7,2
Greffe donneur décédé	49,3	50,7	50,3	50,4	50,3	50,8	50,8	50,7	59,0	48,5	59,0	59,0	48,5	59,0	49,3	49,3
Greffe donneur vivant	2,3	2,4	2,4	2,5	2,4	2,3	2,3	2,5	2,4	7,2	2,4	7,2	2,4	2,4	2,4	2,4
DPA non assistée	70	188	188	115	109	69	69	226	68	70	68	70	68	68	70	70
DPCA non assistée	70	77	75	221	220	69	69	224	69	69	69	69	69	69	69	69
HD en autodialyse	433	395	445	387	440	615	619	596	410	424	410	424	410	410	428	428
HD en UDM	196	183	187	179	183	190	227	174	178	189	178	189	178	178	244	244
patients transplantés DCD	475	495	493	488	494	518	516	525	576	475	558	576	475	558	479	479
patients transplantés VIV	20	21	21	21	21	20	20	23	21	60	55	21	60	55	20	20
HD en Centre	1016	922	920	900	894	1058	1059	833	988	1003	988	1003	988	988	977	977
Décès	623	612	610	617	610	589	591	579	577	602	567	602	567	567	619	619

La stratégie de développement de la **greffe rénale** améliore modestement l'espérance de vie mais diminue fortement les coûts. Cette stratégie a porté sur les 24 premiers mois après le démarrage afin de greffer rapidement ces patients potentiellement fragiles. Les analyses de sensibilité sur la mortalité (stratégie 5, 6 et 7), justifiées par la crainte de greffer des patients moins bien sélectionnés montrent une baisse de l'espérance de vie de 1 à 2 mois sur un total de plus de 110 mois, soit moins de 2%. A noter que l'hypothèse qui a consisté à remplacer les taux de transition des compartiments greffe vers le décès par les taux de transition observés du compartiment HD en centre vers décès était volontairement extrême. Par contre, les décès intervenant en dialyse immédiatement après un échec de greffe n'ont pas été simulés. Dans la stratégie 5 proposée, le développement de la greffe à partir de donneur décédé nécessiterait une augmentation de l'activité de 21% (le nombre de greffons nécessaire passerait de 475 à 576). Au vu de la pénurie d'organes actuelle, la faisabilité d'une telle stratégie est incertaine. Le Plan greffe 2012-2016 prévoit une augmentation de 5% par an des prélèvements¹². Notre simulation portant sur 15 ans, une telle augmentation reste envisageable. Par ailleurs, dans le « monde réel », une telle stratégie volontariste pour ce groupe de patients pourrait avoir pour conséquence une diminution d'accès à la greffe pour les autres groupes de patients. Un tel impact soulèverait un problème éthique à discuter. La Figure 15 illustre l'augmentation voulue de la place du compartiment « greffe à partir de donneur décédé » sur les 24 premiers mois après le démarrage.

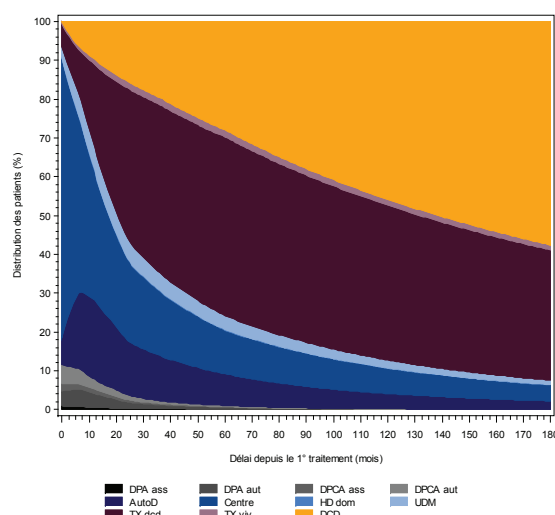


FIGURE 15. REPARTITION DES EFFECTIFS PREDITS ENTRE LES DIFFERENTS COMPARTIMENTS EN FONCTION DE L'ANCIENNETE (STRATEGIE 5 : DEVELOPPEMENT DE LA GREFFE A PARTIR DE DONNEUR CADAVERIQUE).

Description des couleurs de bas en haut

En gris = DPA autonome, DPA assistée, DPCA autonome, DPCA assistée

En bleue = HD en Autodialyse, en centre, à domicile et en UDM

En violet : greffe à partir d'un donneur décédé, greffe à partir d'un donneur vivant

En orange : décès

L'impact du développement de la greffe à partir de donneur vivant est moindre en raison des faibles volumes. La stratégie 6 proposée prévoit cependant un nombre de greffes multiplié par 3 (60 greffes à partir de donneur vivant vs 20). Cette stratégie semble néanmoins atteignable au vu des activités de donneur vivant observées dans d'autres pays (Stel et al. 2011). A noter, que

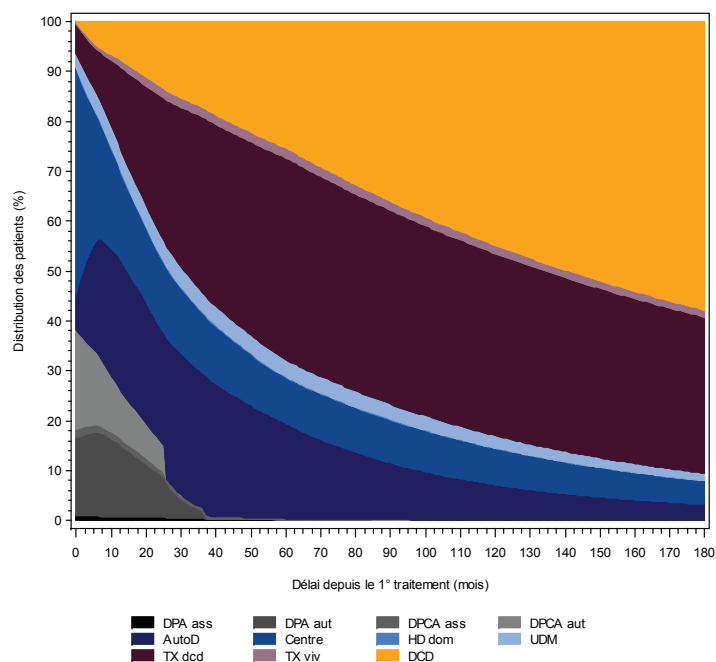
¹² Plan greffe 2012-2016 : http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/2012_plan_greffe_vdef2.pdf

les ARS ont reçu des instructions¹³ pour le développement du donneur vivant avec un objectif cible de doublement de l'activité en 2016.

Les stratégies de développement de la **dialyse péritonéale** (stratégie 1 et 2), donc des prises en charge privilégiant l'autonomie des patients à domicile, ont un impact modéré sur l'espérance de vie et sur les coûts. Cela s'explique en partie en raison du temps restreint passé dans cette technique. En effet, dans la stratégie de base, correspondant aux pratiques actuelles, le temps moyen passé en dialyse péritonéale ne correspond qu'à 3.4% du temps total, alors que l'hémodialyse et la greffe représente respectivement 44.9% et 51.7%. Les retours en autodialyse diminuent l'écart de coût par rapport à la stratégie basée sur les pratiques actuelles mais permettrait de préserver une certaine autonomie des patients.

Le développement de **l'HD en autodialyse** (stratégie 3) semble être associé à une amélioration de l'espérance de vie. Ce résultat doit être interprété avec précaution du fait des limites de cette simulation basée sur des données observationnelles. A ce jour, les patients en autodialyse ont un profil de comorbidités beaucoup plus léger (Couchoud et al. 2011). Lorsque le nombre de patients qui entrent dans un compartiment augmente, ces patients « supplémentaires » se comportent comme les patients dudit compartiment. Ainsi, les patients d'HD centre et d'HD UDM que l'on a « poussé » en HD autodialyse, vont avoir la même survie et le même accès à la greffe que les patients actuellement mis en autodialyse. Les retours en UDM, programmés au-delà de 5 ans en autodialyse, diminuent l'écart de coût par rapport à la stratégie basée sur les pratiques actuelles du fait du coût moyen mensuel plus élevé dans cette modalité. Mais cette anticipation permettrait d'éviter un retour en urgence en HD centre puis un transfert putatif vers l'HD UDM dans un second temps.

A l'échelon d'un territoire de santé, une **stratégie mixte** qui développe à la fois la dialyse péritonéale et l'HD en autodialyse (stratégie 4) permet de diminuer le coût moyen mensuel de 280€ par mois et de proposer les 2 techniques de dialyse selon les souhaits et les possibilités des patients.



¹³ Instruction ARS : http://www.sante.gouv.fr/fichiers/bo/2012/12-03/ste_20120003_0100_0038.pdf

FIGURE 16. REPARTITION DES EFFECTIFS PREDITS ENTRE LES DIFFERENTS COMPARTIMENTS EN FONCTION DE L'ANCIENNETE (STRATEGIE 4 : DEVELOPPEMENT DE LA DP ET DE L'HD EN AUTODIALYSE).

Description des couleurs de bas en haut

En gris = DPA autonome, DPA assistée, DPCA autonome, DPCA assistée

En bleue = HD en Autodialyse, en centre, à domicile et en UDM

En violet : greffe à partir d'un donneur décédé, greffe à partir d'un donneur vivant

En orange : décès

Une stratégie privilégiant un **démarrage programmé en UDM** (stratégie 8) aurait l'avantage d'éviter d'engorger les centres. Cela nécessite néanmoins une bonne préparation des patients et une évaluation en amont de leur état clinique. Cette stratégie n'est associée à aucun gain en termes d'espérance de vie ou de coût mais devrait améliorer la qualité de vie des patients, en particulier dans la phase initiale du démarrage de la dialyse. Elle permet ensuite de progressivement former les patients qui le souhaitent en vue d'un passage en autodialyse.

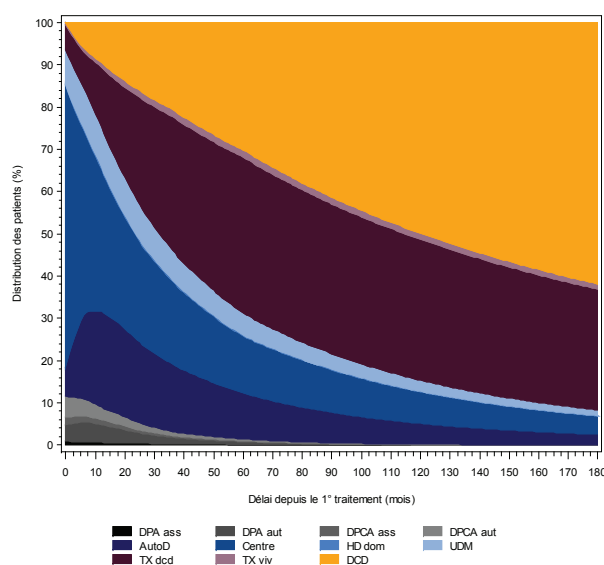


FIGURE 17. REPARTITION DES EFFECTIFS PREDITS ENTRE LES DIFFERENTS COMPARTIMENTS EN FONCTION DE L'ANCIENNETE (STRATEGIE 8 : DEVELOPPEMENT DE L'HD UDM AU DEMARRAGE).

Description des couleurs de bas en haut

En gris = DPA autonome, DPA assistée, DPCA autonome, DPCA assistée

En bleue = HD en Autodialyse, en centre, à domicile et en UDM

En violet : greffe à partir d'un donneur décédé, greffe à partir d'un donneur vivant

En orange : décès

(1) STRATEGIES SIMULEES

⇒ **Stratégie 1 : développement de la DPA autonome**

- Analyse de base : Modification de la distribution initiale des modalités de traitement avec augmentation de la DPA autonome de 2.3% (observé) jusqu'à 9.2%, aux dépens de de l'HD Centre.
- Alternative : privilégier un retour vers l'HD UDM après 2 ans de DPA (pour ceux qui n'ont pas été greffés) : base + multiplication des taux de transitions entre le compartiment DPA autonome et l'HD autodialyse par 50 entre 24 et 60 mois.
- Analyse de sensibilité sur la mortalité : **Substituer** les taux de transition actuels du compartiment DPA autonome vers décès par les taux de transitions du compartiment HD centre vers décès observé, à chaque intervalle de temps.

⇒ **Stratégie 2 : développement de la DPCA autonome**

- Analyse de base : Modification de la distribution initiale des modalités de traitement avec augmentation de la DPCA autonome de 4.4% (observé) jusqu'à 13.1%, aux dépens de de l'HD Centre.
- Alternative : privilégier un retour vers l'HD UDM après 2 ans de DPCA (pour ceux qui n'ont pas été greffés) : base + multiplication des taux de transitions entre le compartiment DPCA autonome et l'HD autodialyse par 100 entre 24 et 60 mois.
- Analyse de sensibilité sur la mortalité : **Substituer** les taux de transition actuels du compartiment DPCA autonome vers décès par les taux de transitions du compartiment HD centre vers décès observé, à chaque intervalle de temps.

⇒ **Stratégie 3 : développer l'HD en UDM**

- Analyse de base : Multiplication des taux de transition du compartiment HD centre vers le compartiment HD UDM par 3, sur les 60 premiers mois.
- Alternative : privilégier un retour vers l'HD Centre après 5 ans de HD UDM : base + multiplication des taux de transitions entre le compartiment HD UDM et l'HD Centre par 3, entre 60 et 180 mois.
- Alternative : UDM de proximité : simulation d'une baisse des coûts de transport, multiplication du coût mensuel de l'HD UDM par 0.97 (ce qui correspond à la substitution des coûts de transport de l'UDM par ceux de l'autodialyse).
- Analyses de sensibilité sur la mortalité : **Substituer** les taux de transition actuels du compartiment HD en UDM vers décès par les taux de transitions du compartiment HD centre vers décès observé, à chaque intervalle de temps.

⇒ **Stratégie 4 : stratégie mixte : développement de la DP autonome et de l'HD en UDM**

-Modification de la distribution initiale des modalités de traitement avec augmentation de la DPA autonome de 2.3% (observé) jusqu'à 9.2%, aux dépens de de l'HD Centre.

-Modification de la distribution initiale des modalités de traitement avec augmentation de la DPCA autonome de 4.4% (observé) jusqu'à 13.1%, aux dépens de de l'HD Centre.

- Multiplication des taux de transition du compartiment HD centre vers le compartiment HD UDM par 3, sur les 60 premiers mois.

-Multiplication des taux de transitions entre les compartiments DPA et DPCA autonomes et l'HD UDM par 50 entre 24 et 60 mois.

- Alternative : UDM de proximité : simulation d'une baisse des coûts de transport, multiplication du coût mensuel de l'HD UDM par 0.97 (ce qui correspond à la substitution des coûts de transport de l'UDM par ceux de l'autodialyse).
- Analyse de sensibilité sur la mortalité : **Substituer** les taux de transition actuels des compartiments DPCA autonome, DPA autonome, HD UDM vers décès par les taux de transitions du compartiment HD centre vers décès observé, à chaque intervalle de temps.

⇒ **Stratégie 5 : développement de la greffe, donneur décédé**

- Analyse de base: Multiplication des taux de transition de l'ensemble des compartiments dialyse vers le compartiment transplantation donneur décédé par 2, sur les 24 premiers mois.
- Analyse de sensibilité sur la mortalité : **Substituer** les taux de transition actuels du compartiment transplantation donneur décédé vers décès par les taux de transitions du compartiment HD centre vers décès observé, à chaque intervalle de temps.

(2) RESULTATS

Dans la stratégie de base fondée sur des prédictions à partir de données observées, l'espérance de vie restreinte sur 180 mois était en moyenne de 75 mois. A 180 mois, 87% de ces patients étaient décédés (Figure 18). L'espérance de vie restreinte à 180 mois est donc peu différente d'une espérance de vie entière.

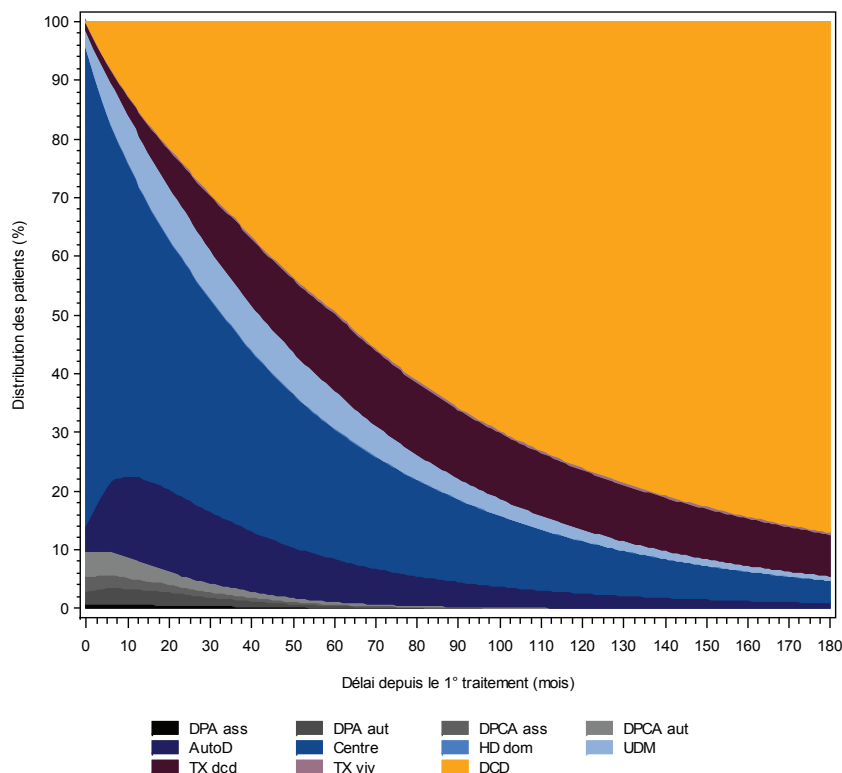


FIGURE 18. REPARTITION DES EFFECTIFS PREDITS ENTRE LES DIFFERENTS COMPARTIMENTS EN FONCTION DE L'ANCIENNETE (PREDICTION BASEE SUR LES DONNEES OBSERVEES).

Description des couleurs de bas en haut

En gris = DPA autonome, DPA assistée, DPCA autonome, DPCA assistée

En bleue = HD en Autodialyse, en centre, à domicile et en UDM

En violet : greffe à partir d'un donneur décédé, greffe à partir d'un donneur vivant

En orange : décès

Dans le Tableau 12 figurent les résultats d'espérance de vie et de coût global pour les 5 stratégies envisagées chez les patients de 45-69 ans diabétiques.

L'écart maximum d'espérance de vie entre ces différentes stratégies était de 5.2 mois. L'espérance de vie prédite la plus élevée étant celle de la stratégie de développement de la greffe rénale à partir de donneur décédé (stratégie 5).

L'écart maximum de coût par mois entre ces différentes stratégies était de 351€ par mois. La stratégie la plus chère étant la stratégie basée sur les données observées (6 077€ par mois); la moins chère le développement de la dialyse péritonéale autonome et de l'UDM de proximité (5 716 € par mois).

L'impact de ces simulations, en termes de temps passé dans chacune des modalités et en termes de nombre de transitions (entrées dans un compartiment), figurent dans le Tableau 13.

TABLEAU 12. RESULTATS DES SIMULATIONS FAITES CHEZ LES PATIENTS DE 45-69 ANS, DIABETIQUES

Stratégies évaluées	Espérance de vie moyenne sur 180 mois (mois)	Coût global moyen pour 1 patient (euros)	coût par mois (euros)
Stratégie 0 : sans changement	75,2	457 265	6 077
Stratégie 1 : développement de la DPA autonome			
DPA autonome seule	75,5	452 385	5 992
DPA autonome + retour HD UDM	76,2	456 750	5 993
DPA autonome + retour HD UDM + mortalité HDC	75,1	456 288	6 076
Stratégie 2 : développement de la DPCA autonome			
DPCA autonome seule	74,9	448 126	5 983
DPCA autonome + retour HD UDM	75,6	453 383	5 994
DPCA autonome + retour HD UDM + mortalité HDC	75,6	453 110	5 994
Stratégie 3 : développement de l'HD UDM			
HD UDM	79,5	467 027	5 876
HD UDM proximité	79,5	464 446	5 844
HD UDM + retour HD Centre	79,0	466 882	5 911
HD UDM proximité + retour HD Centre	79,0	464 545	5 882
HD UDM + retour HD centre + mortalité HDC	78,4	463 377	5 913
HD UDM proximité + retour HD centre + mortalité HDC	78,4	461 086	5 884
Stratégie 4 : stratégie mixte : développement de la DP autonome et de l'HD à domicile			
DP autonome et HD UDM	80,1	460 776	5 750
DP autonome et HD UDM proximité	80,1	458 093	5 716
DP autonome et HD UDM + mortalité HDC	79,6	457 499	5 750
DP autonome et HD UDM proximité + mortalité HDC	79,6	454 865	5 717
Stratégie 5 : développement de la greffe, donneur décédé			
Greffe, donneur décédé	78,1	452 198	5 788
Greffe, donneur décédé+ mortalité HDC	77,4	450 565	5 819

TABLEAU 13. IMPACT EN TERMES DE TEMPS PASSE ET DE NOMBRE DE TRANSITIONS DES SIMULATIONS FAITES CHEZ LES PATIENTS DE 45-69 ANS, DIABETIQUES

	Sans changement	DPA autonome	DPA + retour HD UDM	DPCA autonome	DPCA + retour UDM	UDM	UDM + retour HD centre	Mixte DP HD UDM	TX DCD
Distribution initiale (%)	DPA non assistée	2,3	9,2	9,2	2,3	2,3	2,3	9,2	2,3
	DPCA non assistée	4,4	4,4	4,4	13,1	4,4	4,4	17,5	4,4
	HD en Centre	81,7	74,8	74,8	73,0	81,7	81,7	66,1	81,7
Répartition moyenne du temps passé sur la période (%)	DPA assistée	0,4	0,6	0,5	0,5	0,4	0,4	0,6	0,4
	DPA non assistée	1,4	3,6	2,7	1,9	1,3	1,3	2,9	1,2
	DPCA assistée	1,0	1,0	1,0	1,2	0,9	0,9	1,0	0,9
	DPCA non assistée	1,7	1,9	1,8	4,2	1,6	1,6	3,3	1,6
	HD en autodialyse	13,6	12,9	12,9	12,9	13,0	13,0	11,9	12,0
	HD centre	48,2	45,9	45,6	45,9	39,9	41,5	36,3	44,9
	HD domicile	0,3	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
	HD UDM	9,9	9,5	11,0	9,5	18,5	16,9	19,1	8,9
	Greffe donneur décédé	22,7	23,5	23,3	22,9	23,2	23,2	23,9	29,0
	Greffe donneur vivant	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,8	0,9
Nombre de transitions	DPA non assistée	45	115	115	64	45	45	132	45
	DPCA non assistée	65	72	68	154	64	64	156	64
	HD en UDM	223	215	248	213	430	432	445	218
	patients transplantés DCD	186	192	193	186	202	199	209	239
	HD en Centre	1120	1068	1070	1055	1220	1250	1094	1119
	Décès	870	869	867	872	857	862	854	852

Ce sous-groupe de patients est probablement le plus hétérogène en termes de facteurs de risque. Tout en privilégiant l'autonomie de ces patients, il convient d'anticiper les besoins de replis dans des structures plus médicalisées.

Les analyses de sensibilité sur la mortalité après **greffe rénale** (stratégie 5) sont d'autant plus justifiées dans ce sous-groupe qui inclut des patients relativement « comorbides ». Après substitution des taux de mortalité observés chez les patients transplantés par les taux de mortalité observés chez les patients en HD centre (hypothèse très pessimiste), la baisse de l'espérance de vie n'est que de 1 mois alors que la baisse des coûts reste toujours importante. A nouveau, une telle stratégie doit prendre en compte le fait qu'il y a concurrence entre les sous-groupes de patients dans un contexte de pénurie d'organes, avec les problèmes éthiques qu'ils soulèvent.

Le développement de la **dialyse péritonéale** (stratégies 1 et 2) ne permet pas de gains majeurs mais doit être privilégié pour ceux qui souhaitent être traités à domicile (Castrale et al. 2010). Un retour programmé en UDM, au-delà de 2 ans, doit être privilégié afin d'éviter un passage inutile en HD centre. Chez ces patients potentiellement fragiles, les changements de modalités de traitement doivent être anticipés. Comme déjà indiqué, de telles stratégies doivent être accompagnées d'une information précoce (avant le stade de l'IRCT) des patients leur permettant de choisir la modalité de traitement la plus adaptée à leurs besoins ou conditions de vie mais également tout au long de leur parcours de patients en IRCT.

Le développement de **l'HD en UDM** (stratégie 3), et en particulier l'UDM de proximité permettrait d'éviter de mettre en HD centre des patients qui n'en ont pas besoin à un moment de leur trajectoire. Le retour anticipé au bout de 5 ans en HD centre permet de tenir compte du vieillissement de cette population potentiellement fragile.

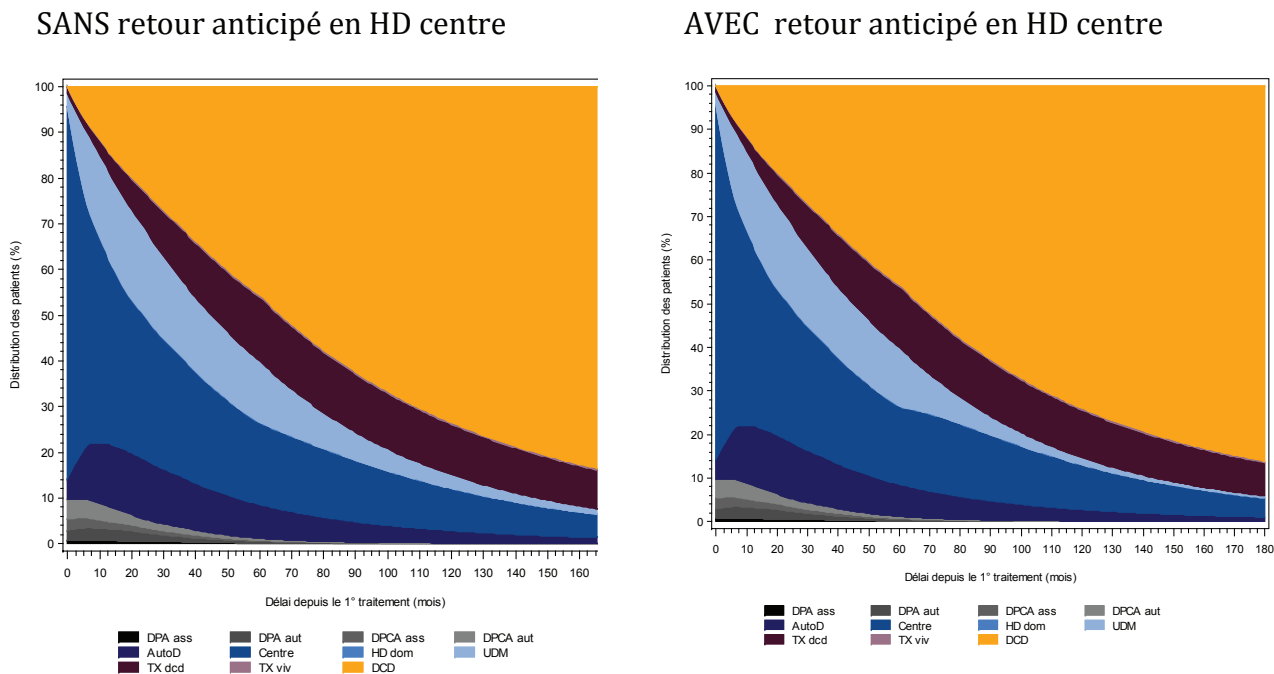


FIGURE 19. REPARTITION DES EFFECTIFS PREDITS ENTRE LES DIFFERENTS COMPARTIMENTS EN FONCTION DE L'ANCIENNETE (STRATEGIE 3 : DEVELOPPEMENT DE L'UDM)

Description des couleurs de bas en haut

En gris = DPA autonome, DPA assistée, DPCA autonome, DPCA assistée

En bleue = HD en Autodialyse, en centre, à domicile et en UDM

En violet : greffe à partir d'un donneur décédé, greffe à partir d'un donneur vivant

En orange : décès

A l'échelon d'un territoire de santé, une **stratégie mixte** (stratégie 4), privilégiant DP autonome et UDM permettrait de réduire la part de l'HD centre de 48% à 36% du temps passé (Figure 20).

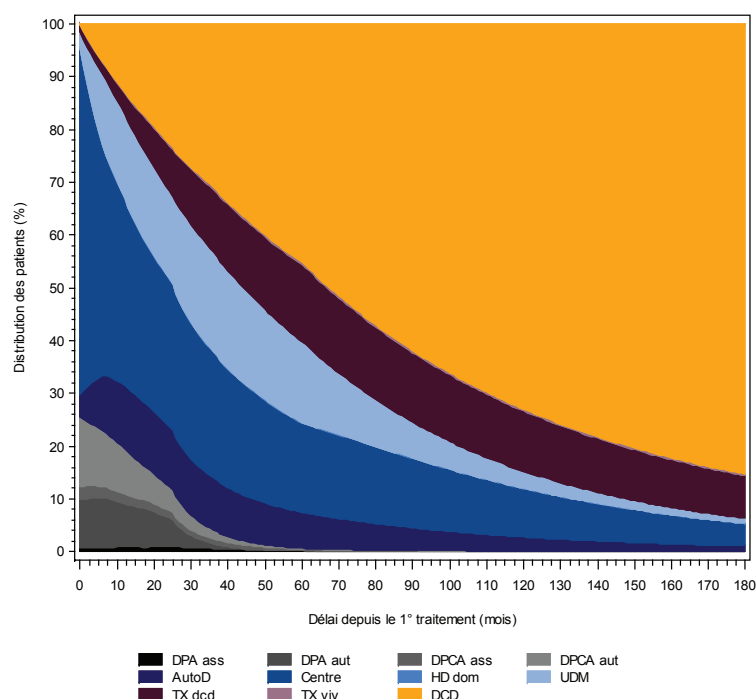


FIGURE 20. REPARTITION DES EFFECTIFS PREDITS ENTRE LES DIFFERENTS COMPARTIMENTS EN FONCTION DE L'ANCIENNETE (STRATEGIE 4 : DEVELOPPEMENT DE LA DP ASSISTEE ET DE L'UDM)

Description des couleurs de bas en haut

En gris = DPA autonome, DPA assistée, DPCA autonome, DPCA assistée

En bleue = HD en Autodialyse, en centre, à domicile et en UDM

En violet : greffe à partir d'un donneur décédé, greffe à partir d'un donneur vivant

En orange : décès

LE CAS DES PATIENTS DE 70 ANS OU PLUS, NON DIABETIQUES

(1) STRATEGIES SIMULEES

⇒ **Stratégie 1 : développement de la DPA assistée**

- Analyse de base : Modification de la distribution initiale des modalités de traitement avec augmentation de la DPA assistée de 1.9% (observé) jusqu'à 9.3%, aux dépens de de l'HD Centre.
- Alternative : privilégier un retour vers l'HD UDM après 2 ans de DPA : base + multiplication des taux de transitions entre le compartiment DPA assistée et l'HD UDM par 500 entre 24 et 60 mois.
- Analyse de sensibilité sur la mortalité : **Substituer** les taux de transition actuels du compartiment DPA assistée vers décès par les taux de transitions du compartiment DPCA assistée vers décès observé, à chaque intervalle de temps.

⇒ **Stratégie 2 : développement de la DPCA assistée**

- Analyse de base : Modification de la distribution initiale des modalités de traitement avec augmentation de la DPCA autonome de 10.0% (observé) jusqu'à 24.9%, aux dépens de de l'HD Centre.
- Alternative : privilégier un retour vers l'HD UDM après 2 ans de DPCA : base + multiplication des taux de transitions entre le compartiment DPCA assistée et l'HD autodialyse par 100 entre 24 et 60 mois.

⇒ **Stratégie 3 : développer l'HD en UDM**

- Analyse de base : Multiplication des taux de transition du compartiment HD centre vers le compartiment HD UDM par 5, sur les 60 premiers mois.
- Alternative : privilégier un retour vers l'HD Centre après 5 ans de HD UDM : Multiplication des taux de transitions entre le compartiment HD UDM et l'HD Centre par 2, entre 60 et 180 mois.
- Alternative : UDM de proximité : simulation d'une baisse des coûts de transport, multiplication du coût mensuel de l'HD UDM par 0.97 (ce qui correspond à la substitution des coûts de transport de l'UDM par ceux de l'autodialyse).
- Analyses de sensibilité sur la mortalité : **Substituer** les taux de transition actuels du compartiment HD en UDM vers décès par les taux de transitions du compartiment DPCA assistée vers décès observé, à chaque intervalle de temps.

⇒ **Stratégie 4 : stratégie mixte : développement de la DP assistée et de l'HD en UDM**

-Modification de la distribution initiale des modalités de traitement avec augmentation de la DPA assistée de 1.9% (observé) jusqu'à 9.3%, aux dépens de de l'HD Centre.

-Modification de la distribution initiale des modalités de traitement avec augmentation de la DPCA autonome de 10.0% (observé) jusqu'à 24.9%, aux dépens de de l'HD Centre.

- Multiplication des taux de transition du compartiment HD centre vers le compartiment HD UDM par 5, sur les 60 premiers mois.
- Multiplication des taux de transitions entre les compartiments DPA et DPCA assistées et l'HD UDM par 50 entre 24 et 60 mois.
- Alternative : UDM de proximité : simulation d'une baisse des coûts de transport, multiplication du coût mensuel de l'HD UDM par 0.97 (ce qui correspond à la substitution des coûts de transport de l'UDM par ceux de l'autodialyse).
- Analyse de sensibilité sur la mortalité : **Substituer** les taux de transition actuels des compartiments DPA assistée et HD en UDM vers décès par les taux de transitions du compartiment DPCA assistée vers décès observé, à chaque intervalle de temps.

⇒ **Stratégie 5 : développement de la greffe, old-for-old avec machine à perfusion**

- Analyse de base : Multiplication des taux de transition de l'ensemble des compartiments dialyse vers le compartiment transplantation donneur décédé par 20, sur les 24 premiers mois. Maintien de la survie greffon au « prix » du surcoût machine : Pas de modification des taux de transition (échec de greffe) + surcoût de 1700€ pour chaque transition vers transplantation donneur décédé.
- Analyse de sensibilité sur la mortalité : **Substituer** les taux de transition actuels du compartiment transplantation donneur décédé vers décès par les taux de transitions du compartiment DPCA assistée vers décès observé, à chaque intervalle de temps.

(2) RESULTATS

Dans la stratégie de base fondée sur des prédictions à partir de données observées, l'espérance de vie restreinte sur 180 mois était en moyenne de 45 mois (Figure 21). A 180 mois, 97,7% de ces patients étaient décédés. Les espérances de vie restreintes issues du modèle correspondent donc à une espérance de vie entière.

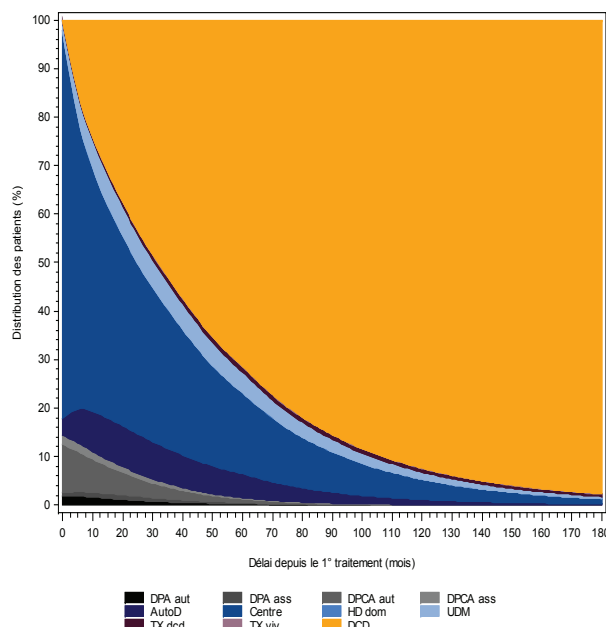


FIGURE 21. REPARTITION DES EFFECTIFS PREDITS ENTRE LES DIFFERENTS COMPARTIMENTS EN FONCTION DE L'ANCIENNETE (PREDICTION BASEE SUR LES DONNEES OBSERVEES).

Description des couleurs de bas en haut

En gris = DPA autonome, DPA assistée, DPCA autonome, DPCA assistée

En bleue = HD en Autodialyse, en centre, à domicile et en UDM

En violet : greffe à partir d'un donneur décédé, greffe à partir d'un donneur vivant

En orange : décès

Dans le Tableau 14 figurent les résultats d'espérance de vie et de coût global pour les 5 stratégies envisagées chez les patients de 70 ans ou plus non diabétiques.

L'écart maximum d'espérance de vie entre ces différentes stratégies était de 6.9 mois. L'espérance de vie prédite la plus élevée étant celle de la stratégie de développement de la greffe rénale à partir de donneur cadavérique (stratégie 5).

L'écart maximum de coût par mois entre ces différentes stratégies était de 964€ par mois. La stratégie la plus chère étant la stratégie basée sur les données observées (6 273€ par mois); la moins chère le développement de la greffe rénale à partir de donneur décédé (5 309 € par mois).

L'impact de ces simulations, en termes de temps passé dans chacune des modalités et en termes de nombre de transitions (entrées dans un compartiment), figurent dans le Tableau 15.

TABLEAU 14. RESULTATS DES SIMULATIONS FAITES CHEZ LES PATIENTS DE 70 ANS OU PLUS,
NON DIABETIQUES

Stratégies évaluées	Espérance de vie moyenne sur 180 mois (mois)	Coût global moyen pour 1 patient (euros)	coût moyen par mois (euros)
Stratégie 0 : sans changement	45,2	283 801	6 273
Stratégie 1 : développement de la DPA assistée			
DPA assistée seule	44,8	279 140	6 227
DPA assistée + retour HD UDM	45,6	283 238	6 210
DPA assistée + retour HD UDM + mortalité HDC	45,6	282 921	6 211
Stratégie 2 : développement de la DPCA assistée			
DPCA assistée seule	43,6	268 564	6 163
DPCA assistée + retour HD UDM	45,9	276 991	6 031
Stratégie 3 : développement de l'HD UDM			
HD UDM	51,0	302 696	5 941
HD UDM proximité	51,0	300 402	5 896
HD UDM + retour HD Centre	50,3	301 262	5 987
HD UDM proximité + retour HD Centre	50,3	299 189	5 946
HD UDM + retour HD centre + mortalité HDC	49,1	294 671	5 999
HD UDM proximité + retour HD centre + mortalité HDC	49,1	292 710	5 959
Stratégie 4 : stratégie mixte : développement de la DP assistée et de l'HD en UDM			
DP assistée et HD UDM	49,1	287 277	5 846
DP assistée et HD UDM proximité	49,1	285 098	5 802
DP assistée et HD UDM + mortalité HDC	48,1	281 589	5 857
DP assistée et HD UDM proximité + mortalité HDC	48,1	279 520	5 814
Stratégie 5 : développement de la greffe, old-for-old			
Greffe, donneur décédé	52,1	276 542	5 309
Greffe, donneur décédé+ mortalité HDC	51,2	275 142	5 378

TABEAU 15. IMPACT EN TERMES DE TEMPS PASSE ET DE NOMBRE DE TRANSITIONS DES SIMULATIONS FAITES CHEZ LES PATIENTS DE 70 ANS OU PLUS, NON DIABETIQUES

	Sans changement	DPA assistée	DPA + retour HD UDM	DPCA assistée	DPCA + retour HD UDM	HD UDM	UD UDM + retour HD centre	Mixte DP + HD UDM	TX DCD
Distribution initiale (%)	DPA assistée	1,9	9,3	1,9	1,9	1,9	1,9	9,3	1,9
	DPCA assistée	10,0	10,0	24,9	24,9	10,0	10,0	24,9	10,0
	HD en Centre	79,9	72,5	64,9	64,9	79,9	79,9	57,5	79,9
Répartition moyenne du temps passé sur la période (%)	DPA assistée	1,4	4,7	3,3	1,9	1,2	1,2	3,6	1,1
	DPA non assistée	1,0	1,4	1,3	1,2	0,9	0,9	1,4	0,7
	DPCA assistée	5,5	5,9	5,7	12,7	4,8	4,9	10,2	4,7
	DPCA non assistée	1,4	1,5	1,4	1,8	1,2	1,3	1,5	1,2
	HD en autodialyse	13,3	12,7	12,6	12,3	12,0	12,1	10,6	8,6
	HD centre	62,3	59,0	58,5	55,9	46,4	48,7	39,9	50,3
	HD domicile	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
	HD UDM	11,5	11,2	13,7	10,7	29,9	27,3	29,4	8,3
	Greffe donneur décédé	3,2	3,3	3,2	3,1	3,3	3,3	3,1	24,9
	Greffe donneur vivant	0,2	0,2	0,2	0,2	0,3	0,3	0,3	0,2
	DPA assistée	33	108	107	43	33	33	116	32
	DPCA assistée	122	130	127	272	121	121	276	121
Nombre de transitions	HD en UDM	132	132	158	118	377	379	360	123
	patients transplantés DCD	16	16	16	15	18	18	17	134
	HD en Centre	960	898	906	825	1080	1107	872	968
	Décès	977	978	976	979	968	973	969	940

Dans cette tranche d'âge, les stratégies envisagées privilégient le maintien à domicile grâce à la **dialyse péritonéale assistée à domicile** (stratégies 1 et 2)(Castrale et al. 2010). Les capacités fonctionnelles du péritoine ou l'épuisement des accompagnants doivent également être intégrés dans une perspective de retour vers l'hémodialyse. Le repli en UDM peut être anticipé. La baisse très modeste de l'espérance de vie (<2 mois) constatée est un reflet probable de la sélection des patients les plus « lourds » vers la dialyse péritonéale.

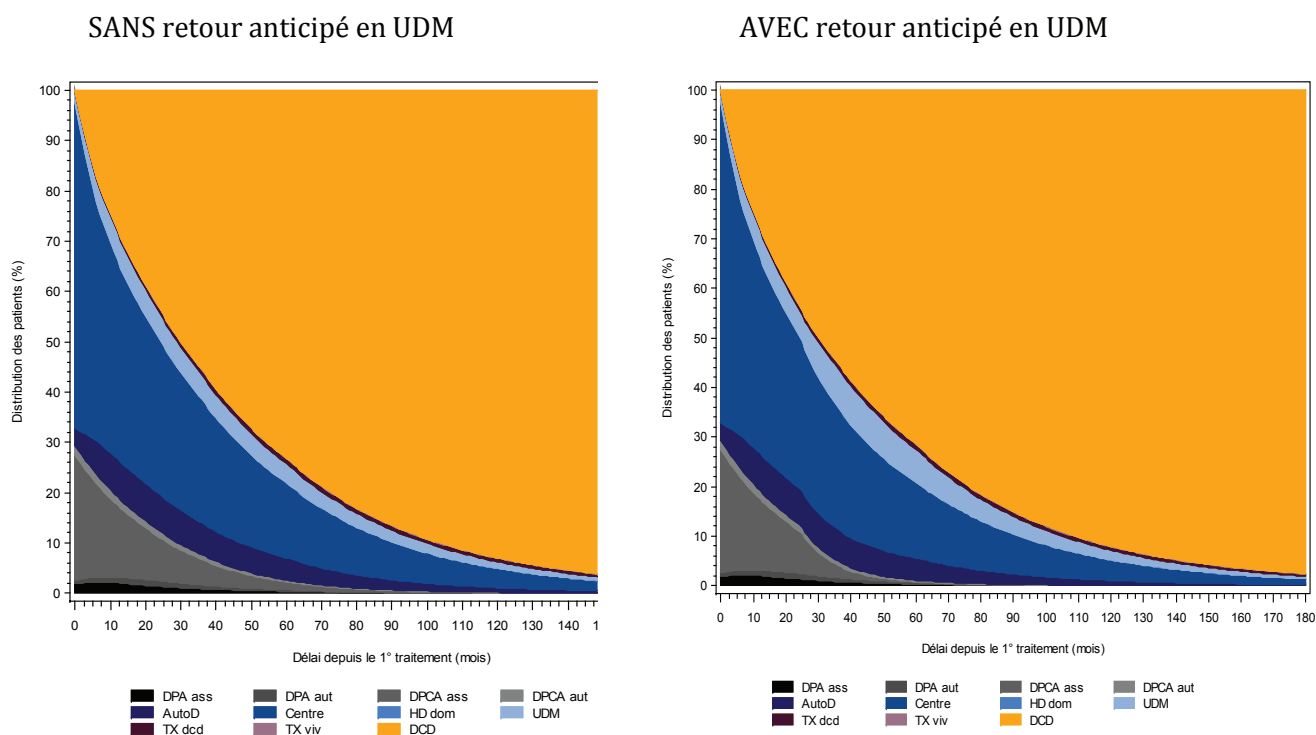


FIGURE 22. REPARTITION DES EFFECTIFS PREDITS ENTRE LES DIFFERENTS COMPARTIMENTS EN FONCTION DE L'ANCIENNETE (STRATEGIE 2 : DEVELOPPEMENT DE LA DPCA ASSISTEE)

Description des couleurs de bas en haut

En gris = DPA autonome, DPA assistée, DPCA autonome, DPCA assistée

En bleue = HD en Autodialyse, en centre, à domicile et en UDM

En violet : greffe à partir d'un donneur décédé, greffe à partir d'un donneur vivant

En orange : décès

A l'inverse, l'augmentation de l'espérance de vie de 5 mois dans une stratégie privilégiant **l'HD en UDM** (stratégie 3) est le reflet des pratiques actuelles, qui peuvent être amenées à évoluer dans le temps. Le vieillissement et l'aggravation des comorbidités avec le temps doivent également être intégrés dans une perspective de repli vers le centre. En l'absence de données précises sur le coût de développement des UDM de proximité, nous avons émis l'hypothèse d'une baisse des coûts liés à la baisse des coûts de transports. Cependant, d'éventuels coûts supplémentaires liés à des replis plus fréquents en HD centre doivent faire l'objet d'une évaluation médico-économique à part entière. Indépendamment des coûts, proposer aux personnes âgées une modalité de traitement adaptée à leurs besoins et plus proche du domicile doit être une solution à promouvoir. A noter, qu'à ce jour les UDM sont en cours de déploiement et que nos estimations ont été réalisées à partir de relatifs petits volumes dans des régions « pionnières » qui ne sont peut-être pas représentatives des pratiques moyennes futures. Aujourd'hui, la part de l'UDM dans la prise en charge de ces patients est de 11.5% du temps passé.

A l'échelon d'un territoire de santé, une **stratégie mixte** (stratégie 4), privilégiant DP assistée et UDM permettrait de réduire la part de l'HD centre de 62% à 40% du temps passé (cf. figure 14).

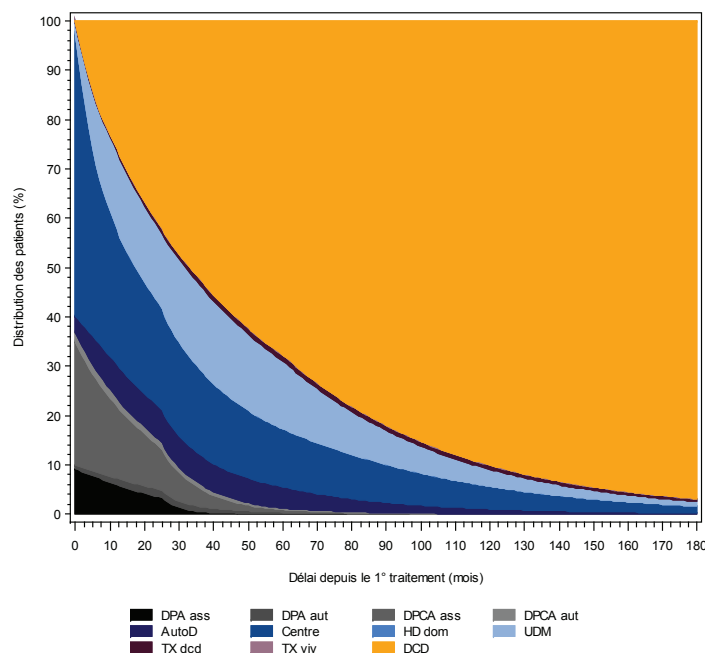


FIGURE 23. REPARTITION DES EFFECTIFS PREDITS ENTRE LES DIFFERENTS COMPARTIMENTS EN FONCTION DE L'ANCIENNETE (STRATEGIE 4 : DEVELOPPEMENT DE LA DP ASSISTEE ET DE L'UDM)

Description des couleurs de bas en haut

En gris = DPA autonome, DPA assistée, DPCA autonome, DPCA assistée

En bleue = HD en Autodialyse, en centre, à domicile et en UDM

En violet : greffe à partir d'un donneur décédé, greffe à partir d'un donneur vivant

En orange : décès

La **greffe rénale** est très marginale dans cette tranche d'âge (stratégie 5). Une stratégie de développement des greffes à partir de donneurs décédés plus âgés, 'old-for-old', est envisageable dans la mesure où il n'y a pas dans ce cas-là de compétition avec les receveurs plus jeunes. Les études montrent un effet bénéfique de la greffe dans ces tranches d'âge (Bayat et al. 2010;Cameron 2000;Jassal et al. 2003;Knoll 2013). Cette stratégie serait par ailleurs gagnante en termes de coûts. A noter cependant que nos estimations ont été réalisées à partir de petits volumes, que ce soit pour les coûts ou pour le devenir après greffe rénale. Ces résultats devront être confirmés à long terme. Une analyse de sensibilité prenant en compte le fait que le développement de la greffe rénale dans ce groupe pourrait diminuer les résultats de la greffe par une sélection moins sévère des « meilleurs » patients, ne montre qu'un effet modeste (- 1 mois) sur l'espérance de vie estimée. Dans le cas de greffe limite, l'utilisation plus systématique des machines à perfusion augmenterait de façon marginale les coûts pour un bénéfice attendu sur la survie du greffon (Tso et al. 2012). Bien que peu développée aujourd'hui en France, la greffe à partir de donneur vivant commence à être envisagée pour ce groupe de patients (Berger et al. 2011). Elle n'a cependant pas été intégrée dans nos simulations en l'absence de données disponibles (aucun patient dans les prédictions basées sur les données observées).

(1) STRATEGIES SIMULEES

⇒ **Stratégie 1 : développement de la DPA assistée**

- Analyse de base : Modification de la distribution initiale des modalités de traitement avec augmentation de la DPA assistée de 1.6% (observé) jusqu'à 6.4%, aux dépens de de l'HD Centre.
- Alternative : privilégier un retour vers l'HD UDM après 2 ans de DPA : base + multiplication des taux de transitions entre le compartiment DPA assistée et l'HD UDM par 50 000 entre 24 et 60 mois.
- Analyse de sensibilité sur la mortalité : **Substituer** les taux de transition actuels du compartiment DPA assistée vers décès par les taux de transitions du compartiment DPCA assistée vers décès observé, à chaque intervalle de temps.

⇒ **Stratégie 2 : développement de la DPCA assistée**

- Analyse de base : Modification de la distribution initiale des modalités de traitement avec augmentation de la DPCA autonome de 10.3% (observé) jusqu'à 30.9%, aux dépens de de l'HD Centre.
- Alternative : privilégier un retour vers l'HD UDM après 2 ans de DPCA : base + multiplication des taux de transitions entre le compartiment DPCA assistée et l'HD autodialyse par 5000 entre 24 et 60 mois.

⇒ **Stratégie 3 : développer l'HD en UDM**

- Analyse de base : Multiplication des taux de transition du compartiment HD centre vers le compartiment HD UDM par 4, sur les 60 premiers mois.
- Alternative : privilégier un retour vers l'HD Centre après 5 ans de HD UDM : Multiplication des taux de transitions entre le compartiment HD UDM et l'HD Centre par 2, entre 60 et 180 mois.
- Alternative : UDM de proximité : simulation une baisse des coûts de transport, multiplication du coût mensuel de l'HD UDM par 0.97 (ce qui correspond à la substitution des coûts de transport de l'UDM par ceux de l'autodialyse).
- Analyses de sensibilité sur la mortalité : **Substituer** les taux de transition actuels du compartiment HD en UDM vers décès par les taux de transitions du compartiment DPCA assistée vers décès observé, à chaque intervalle de temps.

⇒ **Stratégie 4 : stratégie mixte : développement de la DP assistée et de l'HD en UDM**

-Modification de la distribution initiale des modalités de traitement avec augmentation de la DPA assistée de 1.6% (observé) jusqu'à 6.4%, aux dépens de de l'HD Centre.

-Modification de la distribution initiale des modalités de traitement avec augmentation de la DPCA autonome de 10.3% (observé) jusqu'à 30.9%, aux dépens de de l'HD Centre.

-Multiplication des taux de transition du compartiment HD centre vers le compartiment HD UDM par 4, sur les 60 premiers mois.

-Multiplication des taux de transitions entre les compartiments DPA et DPCA assistées et l'HD UDM par 1000 entre 24 et 60 mois.

- Analyse de sensibilité sur la mortalité : **Substituer** les taux de transition actuels des compartiments DPA assistée et HD en UDM vers décès par les taux de transitions du compartiment DPCA assistée vers décès observé, à chaque intervalle de temps.

⇒ **Stratégie 5 : développement de la greffe, old-for-old avec machine à perfusion**

- Analyse de base : Multiplication des taux de transition de l'ensemble des compartiments dialyse vers le compartiment transplantation donneur décédé par 20, sur les 24 premiers mois. Maintien de la survie greffon en prenant en compte le surcoût lié à l'utilisation de la machine à perfusion dans le cas de greffons à critères élargis : pas de modification des taux de transition (échec de greffe) + surcoût de 1700€ pour chaque transition vers transplantation donneur décédé.
- Analyse de sensibilité sur la mortalité : **Substituer** les taux de transition actuels du compartiment transplantation donneur décédé vers décès par les taux de transitions du compartiment DPCA assistée vers décès observé, à chaque intervalle de temps.

(2) RESULTATS

Dans la stratégie de base fondée sur des prédictions à partir des données observées, l'espérance de vie restreinte sur 180 mois de ces patients était en moyenne de 40 mois. A 180 mois, 99% de ces patients étaient décédés. Les espérances de vie restreintes issues du modèle correspondent donc à une espérance de vie entière.

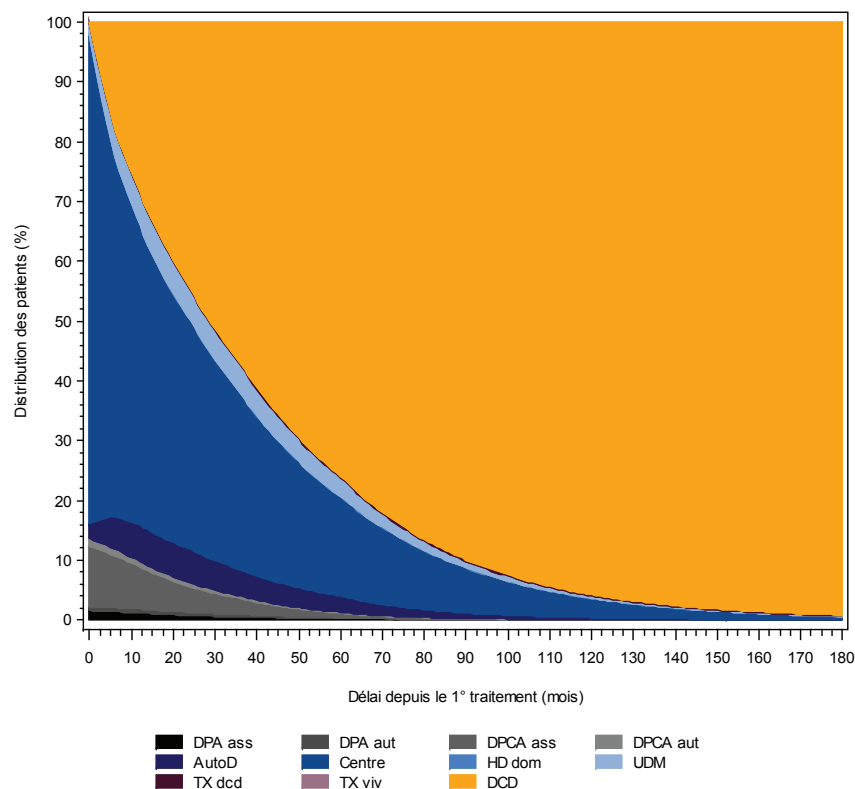


FIGURE 24. REPARTITION DES EFFECTIFS PREDITS ENTRE LES DIFFERENTS COMPARTIMENTS EN FONCTION DE L'ANCIENNETE (PREDICTION BASEE SUR LES DONNEES OBSERVEES).

Description des couleurs de bas en haut

En gris = DPA autonome, DPA assistée, DPCA autonome, DPCA assistée

En bleue = HD en Autodialyse, en centre, à domicile et en UDM

En violet : greffe à partir d'un donneur décédé, greffe à partir d'un donneur vivant

En orange : décès

Dans le Tableau 16 figurent les résultats d'espérance de vie et de coût global pour les 5 stratégies envisagées chez les patients de 70 ans ou plus diabétiques.

L'écart maximum d'espérance de vie entre ces différentes stratégies était de 3.5 mois. L'espérance de vie prédite la plus élevée étant celle de la stratégie de développement de l'HD en UDM (stratégie 3).

L'écart maximum de coût par mois entre ces différentes stratégies était de 484€ par mois. La stratégie la plus chère est la stratégie basée sur les données observées (7 362€ par mois); la moins chère correspond au développement de la greffe rénale à partir de donneurs décédés (6 881 € par mois).

L'impact de ces simulations, en termes de temps passé dans chacune des modalités et en termes de nombre de transitions (entrées dans un compartiment), figurent dans le Tableau 17.

TABLEAU 16. RESULTATS DES SIMULATIONS FAITES CHEZ LES PATIENTS DE 70 ANS OU PLUS, DIABETIQUES

Stratégies évaluées	Espérance de vie moyenne sur 180 mois (mois)	Coût global moyen pour 1 patient (euros)	coût moyen par mois (euros)
Stratégie 0 : sans changement	39,6	291 684	7 362
Stratégie 1 : développement de la DPA assistée			
DPA assistée seule	39,3	287 229	7 316
DPA assistée + retour HD UDM	39,6	289 040	7 305
DPA assistée + retour HD UDM + mortalité DPCA assistée	39,6	289 325	7 304
Stratégie 2 : développement de la DPCA assistée			
DPCA assistée seule	38,4	278 273	7 245
DPCA assistée + retour HD UDM	39,4	284 753	7 224
Stratégie 3 : développement de l'HD UDM			
HD UDM	42,8	301 537	7 053
HD UDM proximité	42,8	300 000	7 018
HD UDM + retour HD Centre	42,6	301 694	7 089
HD UDM proximité + retour HD Centre	42,6	300 268	7 055
HD UDM + retour HD centre + mortalité DPCA assistée	41,8	296 837	7 100
HD UDM proximité + retour HD centre + mortalité DPCA assistée	41,8	295 482	7 067
Stratégie 4 : stratégie mixte : développement de la DP assistée et de l'HD en UDM			
DP assistée et HD UDM	40,8	283 541	6 951
DP assistée et HD UDM proximité	40,8	282 230	6 919
DP assistée et HD UDM + mortalité DPCA assistée	40,2	279 582	6 962
DP assistée et HD UDM proximité + mortalité DPCA assistée	40,2	278 335	6 931
Stratégie 5 : développement de la greffe, old-for-old			
Greffe, donneur décédé	42,1	289 975	6 881
Greffe, donneur décédé+ mortalité DPCA assistée	41,9	289 531	6 912

TABLEAU 17. IMPACT EN TERMES DE TEMPS PASSE ET DE NOMBRE DE TRANSITIONS DES SIMULATIONS FAITES CHEZ LES PATIENTS DE 70 ANS OU PLUS, DIABETIQUES

	Sans changement	DPA assistée	DPA + retour UDM	DPCA assistée	DPCA + retour UDM	UDM	UDM + retour HD centre	Mixte DP + HD UDM	TX DCD
DPA assistée	1,6	8,0	8,0	1,6	1,6	1,6	1,6	8,0	1,6
DPCA assistée	10,3	10,3	10,3	25,8	25,8	10,3	10,3	25,8	10,3
HD en Centre	81,9	75,5	75,5	66,4	66,4	81,9	81,9	60,0	81,9
DPA assistée	1,4	4,3	3,0	1,8	1,7	1,2	1,3	4,3	1,3
DPA non assistée	0,7	1,0	0,9	0,9	0,9	0,6	0,6	1,1	0,7
DPCA assistée	6,7	7,2	7,1	15,4	12,9	6,2	6,2	14,2	6,3
DPCA non assistée	1,0	1,0	1,0	1,3	1,2	0,9	0,9	1,2	0,9
HD en autodialyse	8,8	8,5	8,4	8,0	7,8	8,3	8,3	7,3	7,5
HD centre	71,4	68,3	68,2	63,4	63,2	59,3	60,7	50,9	64,9
HD domicile	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
HD UDM	8,8	8,5	10,2	8,1	11,3	22,0	20,5	19,6	7,2
Greffe donneur décédé	1,1	1,1	1,1	1,0	1,0	1,3	1,3	1,1	11,1
Greffe donneur vivant	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
DPA assistée	29	95	94	38	36	29	29	102	29
DPCA assistée	128	136	134	282	282	127	128	289	128
HD en UDM	115	133	133	103	149	303	304	262	112
patients transplantés DCD	5	5	5	5	5	7	7	6	52
HD en Centre	965	912	918	828	847	1071	1088	864	966
Décès	992	992	992	993	992	990	991	991	976

Ce sous-groupe de patients a une espérance de vie très modeste aux alentours de 3 ans. La qualité de vie doit être privilégiée au maximum. Bien que ce ne soit pas l'objet de la présente étude, chez ces patients, le bénéfice attendu des traitements de suppléance doit être évalué en amont avec les patients et leur entourage (Burns and Carson 2007; Chandna et al. 2011).

A ce jour, ces patients passent en moyenne 71% de leur temps en HD centre. Une fois la décision prise de démarrer la dialyse, selon le choix des patients de rester ou non à domicile, la dialyse péritonéale assistée par une infirmière ou l'UDM de proximité doivent être privilégiées, dans la mesure du possible.

La **dialyse péritonéale assistée** par une IDE doit être proposée aux patients souhaitant être traités à domicile (Castrale et al. 2010). Un repli vers l'UDM au-delà de 2 ans de dialyse péritonéale assistée, selon les capacités fonctionnelles du péritoine doit être programmé afin d'éviter des replis en catastrophe en HD centre, souvent associé à des hospitalisations ou des décès qui pourraient peut-être être évités (stratégies 1 et 2).

L'HD en UDM, aujourd'hui encore peu développée, est une alternative plus coûteuse mais qui répond à d'autres besoins et au choix de certains patients de ne pas être traités à domicile (stratégie 3). Les UDM de proximité, en télésurveillance, sont une modalité émergente qu'il conviendra d'évaluer de façon rigoureuse. Le vieillissement et l'aggravation des comorbidités nécessiteront à terme un probable repli en HD centre, qui mériterait d'être programmé dans de bonnes conditions.

A l'échelon d'un territoire de santé, une **stratégie mixte** privilégiant à la fois la dialyse péritonéale assistée et l'UDM (stratégie 4) permettrait de répondre aux choix et aux besoins des patients (cf. figure 15). La part de l'HD centre ne serait plus que de 49.5% dans le temps passé.

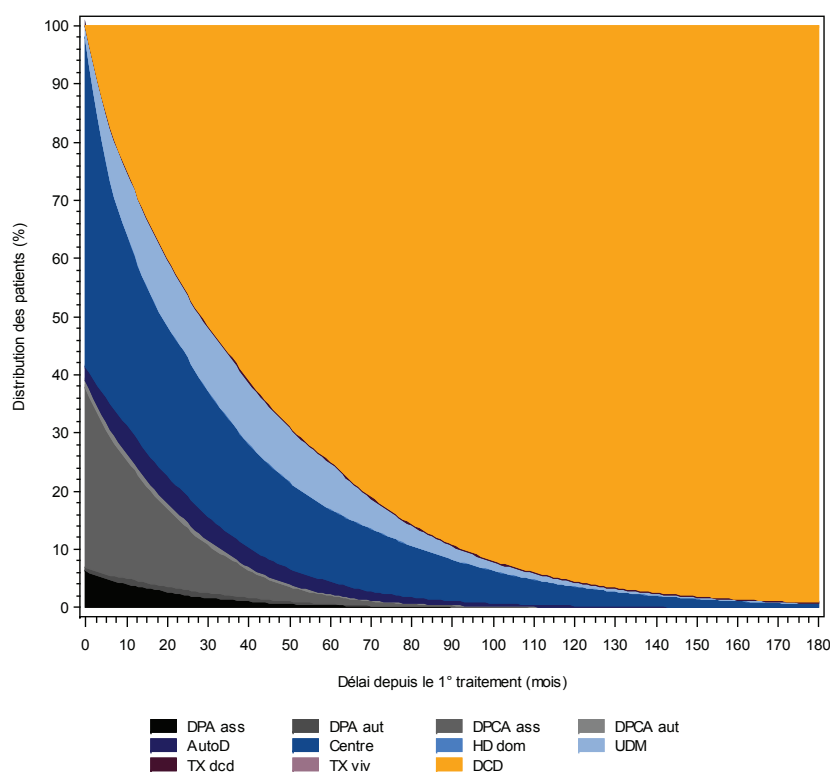


FIGURE 25. REPARTITION DES EFFECTIFS PREDITS ENTRE LES DIFFERENTS COMPARTIMENTS EN FONCTION DE L'ANCIENNETE (STRATEGIE 4 : DEVELOPPEMENT DE LA DP ASSISTEE ET DE L'UDM)

Description des couleurs de bas en haut

En gris = DPA autonome, DPA assistée, DPCA autonome, DPCA assistée

En bleue = HD en Autodialyse, en centre, à domicile et en UDM

En violet : greffe à partir d'un donneur décédé, greffe à partir d'un donneur vivant

En orange : décès

Alors qu'aujourd'hui les patients de ce sous-groupe n'ont pas accès à la **greffe rénale**, il convient de s'interroger du bénéfice de cette modalité de traitement en privilégiant les reins âgés qui seraient refusés pour les autres patients, mais dont l'espérance de vie du greffon toute à fait correcte au regard de l'espérance de vie des patients. L'introduction des machines à perfusion devrait permettre d'élargir la base des greffons disponibles dans cette catégorie. Cependant un tel développement de la greffe dans cette catégorie très fragile doit se faire avec toutes les précautions nécessaires dans des équipes entraînées. En raison du faible développement aujourd'hui en France (aucun patient dans les prédictions basées sur les données observées), la greffe à partir de donneur vivant n'a pas été envisagée dans ce groupe de patients.

5. DISCUSSION

Notre modèle nous a permis de montrer que les différents scénarios envisagés n'ont pas d'impact majeur sur la survie et pour certains seulement un impact mineur sur les coûts. A noter que ces scénarios ont tenu compte de la faisabilité de tels changements. De plus fortes évolutions simulées auraient peut-être permis de montrer des impacts plus importants.

La **faisabilité** des différentes stratégies simulées doit être discutée.

Comme déjà indiqué, le développement de la greffe rénale à partir de donneurs décédés se heurte à la pénurie de greffon¹⁴ et à la concurrence entre les différents groupes de patients malgré un appariement plus ou moins important sur l'âge selon les inter-régions¹⁵. En 2012, les greffons à partir de donneurs vivants représentaient 11.7% de l'ensemble des donneurs (soit 357 sur 3 044 greffes)¹⁶, alors que les donneurs vivants représentent 52% des greffes aux Pays-Bas ou 38% au Royaume-Uni (ERA EDTA registry 2013). L'activité de greffe rénale dépend également des pratiques d'inscription sur liste d'attente. Notre étude a montré un déficit d'accès pour les femmes (Couchoud et al. 2012). L'effet de l'âge est encore plus évident. La Figure 26 illustre la cinétique d'accès à la liste d'attente des patients incidents selon leur âge (Rapport annuel REIN 2012). De nombreux autres déterminants, autres que les comorbidités sont associés à des disparités d'accès à la liste et à la greffe (Bayat et al. 2006;Dudley et al. 2009b;Goldfarb-Rumyantzev et al. 2011;Oniscu et al. 2003b;Patzer et al. 2009b;Wolfe et al. 2000).

¹⁴ Tableau R1 du rapport annuel de l'Agence de la biomédecine. <http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2012/donnees/organes/06-rein/synthese.htm>

¹⁵ Règles de répartition : <http://www.agence-biomedecine.fr/Les-regles-de-repartition>

¹⁶ Tableau R12 du rapport annuel de l'Agence de la biomédecine. <http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2012/donnees/organes/06-rein/synthese.htm>

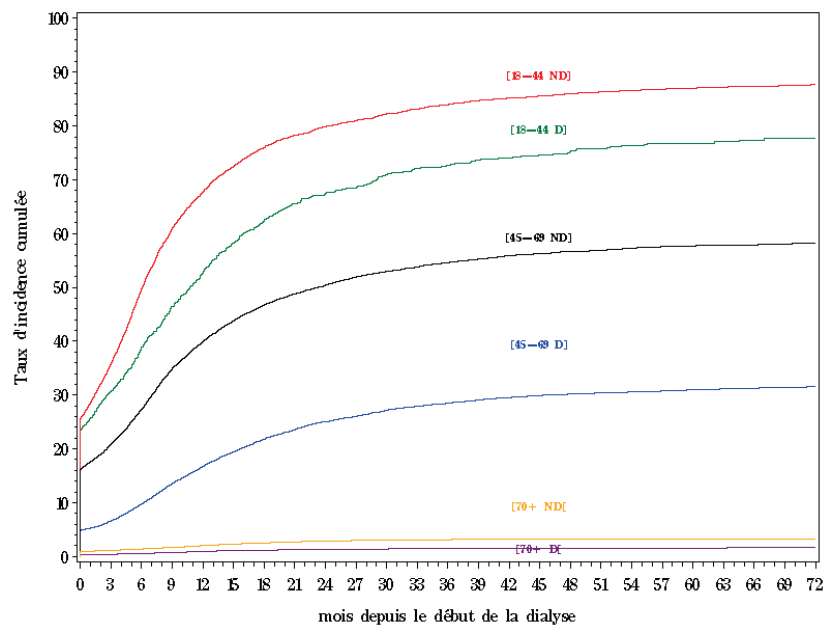


FIGURE 26. TAUX D'INCIDENCE CUMULEE POUR L'ACCES A LA LISTE D'ATTENTE POUR UNE GREFFE DE REIN DES NOUVEAUX PATIENTS DIALYSES AU COURS DE LA PERIODE 2002-2012

Les alternatives à l'HD centre simulées dans les différents sous-groupes nécessitent l'organisation systématique de l'information précoce des patients afin de les aider dans leur choix de la stratégie de traitement la plus adaptée (Chanouzas et al. 2012; Maaroufi et al. 2013; Mehrotra et al. 2005)

Plus spécifiquement, le développement de la dialyse péritonéale en termes de faisabilité et d'impact sur l'organisation de la prise en charge est conditionné par :

- La capacité des équipes à suivre une file active de patients à domicile nécessitant la formation des professionnels de santé et l'organisation des replis.
- La marge de manœuvre des fournisseurs de soins pour le développement de l'activité en fonction de la file active de patients.
- La formation des patients : l'augmentation importante du volume de patients autonomes en DP nécessite la mise en place de structures de formation de ces patients (environ 15 jours de formation nécessaire par patient généralement réalisés dans un établissement de santé).
- L'accompagnement d'un nombre important d'infirmières formées pouvant intervenir à domicile plusieurs fois par jour, 7 jours sur 7.
- L'impact sur les patients lié à la prise en charge à domicile en termes de coûts (reste à charge non évalué) et d'organisation (stockage des consommables).

Le développement de l'HD à domicile nécessite de prendre en compte :

- Le choix des patients concernant un traitement à domicile, leur autonomisation possible pour des patients qui doivent prendre en charge eux-mêmes leur hémodialyse et la prise en compte de l'impact sur les patients et les aidants (modification de l'habitat, coût, temps des aidants, etc.).
- L'organisation de l'éducation et de la formation des patients pour l'hémodialyse à domicile par des infirmières spécifiquement détachées.

- La formation des professionnels de santé concernant les modalités de traitement en hémodialyse quotidienne à domicile avec les possibilités liées aux nouvelles machines en cours de déploiement.
- La marge de manœuvre des fournisseurs de soins pour le développement de l'hémodialyse à domicile et de l'hémodialyse quotidienne et l'impact en termes de coûts sur la structure (rentabilité liée au développement de l'offre de soins, au coût des équipements, à la mise en place de nouvelles formes d'organisation des soins par l'utilisation de la télémédecine par exemple).

Le développement de l'autodialyse nécessite de prendre en compte :

- Les possibilités de formation des patients qui doivent intervenir de façon active dans leur prise en charge. L'autodialyse dite simple, définie à l'article R. 6123-65 du Code de la Santé Publique, ne prend en charge que des patients formés, en mesure d'assurer eux-mêmes tous les gestes nécessaires à leur traitement, notamment la pesée, la surveillance tensionnelle, la préparation du générateur de dialyse, le branchement et le débranchement du circuit de circulation extracorporelle et la mise en route de la désinfection automatisée du générateur en fin de séance. L'autodialyse assistée est offerte à des patients formés à l'hémodialyse mais qui requièrent l'assistance d'un infirmier pour certains gestes. Ce niveau de détail n'a pas été pris en compte dans le modèle du fait des faibles volumes d'autodialyse simple (rapport de 1/20 par rapport à l'autodialyse assistée).
- Les possibilités d'accès des patients en termes de nombre de structures et de répartition sur le territoire.
- Du point de vue des structures de soins, l'impact sur la gestion de la file active des patients afin d'éviter l'effet « accordéon » observé dans certaines petites unités et l'organisation des replis.

Le développement de modalités de prise en charge en UDM, alternatives à la prise en charge en centre de patients âgés ou à risque doit prendre en compte:

- le problème de la démographie médicale soulevé par le déploiement des UDM de proximité sur le territoire non adossées aux centres de dialyse. Le développement des UDM fonctionnant par télémédecine peut répondre dans une certaine mesure à cette contrainte. Elles doivent respecter les recommandations de la HAS en termes de localisation, d'intervention d'une équipe médicale, de formation des professionnels de santé, etc...
- La capacité des patients âgés à s'adapter à une nouvelle organisation de la prise en charge par télémédecine (visioconférence pour la téléconsultation).
- La formation des professionnels de santé à l'organisation des soins par télémédecine.
- La marge de manœuvre des fournisseurs de soins pour le développement d'UDM de proximité et les impacts en termes de coûts sur la structure en l'absence de financement des coûts de fonctionnement de la télémédecine (en particulier, dans le cas de téléconsultations effectuées par télémédecine).

Nos résultats sont à interpréter avec précaution étant données les **limites** de cet exercice.

D'une part, notre modèle a été alimenté avec des données observationnelles issues du registre REIN. Comme déjà indiqué, on ne peut exclure des biais d'indication qui privilégient certaines modalités de traitement pour certains patients. Ainsi, on peut imaginer que modifier les taux de transition vers un compartiment entraînera une modification du comportement de ce compartiment ; mais également du compartiment de départ puisque ce ne sera pas tout à fait les mêmes patients qui y resteront. Or ces modifications sont difficiles à quantifier. Comme déjà

indiqué, nous avons fait l'hypothèse d'un réservoir de patients dans chaque compartiment qui auraient les mêmes caractéristiques que les patients qui transitent vers un autre compartiment et donc augmenter un taux de transition ne modifierait pas de façon majeure les autres taux de transition. Les analyses de sensibilité sur la mortalité ont cependant permis de vérifier le faible impact de modification éventuelle du profil des patients. Par ailleurs, 5 régions n'ont pas été intégrées dans cette analyse, soit parce que les données n'étaient pas disponibles au moment de l'étude (Guyane, Guadeloupe, Martinique), soit parce que les régions utilisaient à l'époque leur propre système d'information pour le recueil des données sur la dialyse qui ne permettait pas de faire le lien avec les données CRISTAL sur la greffe (Lorraine et Ile de France). Les particularités de ces régions ne sont donc pas prises en compte dans les taux moyens observés sur les 21 régions ayant servi à notre analyse. Une mise à jour de notre modèle sera nécessaire lorsque ces données seront disponibles.

D'autre part, notre modèle a été alimenté par des coûts issus des données de remboursement de l'assurance maladie, une année donnée. Il n'a pas été possible d'utiliser des données longitudinales permettant d'estimer l'évolution des coûts dans le temps, en fonction de l'ancienneté dans la modalité. De même, il n'a pas été aisé d'estimer de façon précise certains coûts de transition. Ainsi, nous avons fait le choix de « découper » les coûts en 1/ coûts mensuels de prise en charge à partir d'une sélection de patients « prévalents stables » et 2/ coûts de transition estimés pour certaines transitions à partir des patients « incidents » ou « décédés » de l'année considérée ou à partir des tarifs des forfaits correspondants. Par ailleurs, aucune information n'était disponible sur le point de vue des offreurs de soins. Par exemple, la mise à domicile d'un patient, que ce soit en HD, en DP autonome ou assistée par une IDE, nécessite une structure d'éducation et de suivi et une organisation en cas de replis du patient dans une structure hospitalière. Ces dépenses d'aménagement et de personnels spécialisés ne sont pas forcément rentabilisées et partiellement pris en compte dans les forfaits. Le coût des consommables en dialyse péritonéale a tendance à augmenter en raison de l'apparition de nouvelles solutions et une forte incitation à la dialyse péritonéale automatisée. Il convient d'être vigilant sur la prise en compte de ces augmentations dans les grilles tarifaires, au risque d'une limitation des volumes et donc une dialyse inadéquate.

A ce jour, il n'a pas été possible d'alimenter le modèle avec des données d'utilité pour prendre en compte la qualité de vie selon les différentes modalités. Ces informations n'étaient pas disponibles pour l'ensemble des 10 modalités du modèle.

V. PERSPECTIVES

Suite au développement de cette plate-forme de prédictions et simulations, de nombreuses nouvelles utilisations possibles de l'outil ont émergé auxquelles il conviendra de répondre dans le futur. Ces utilisations soulèvent des problèmes méthodologiques spécifiques qui nécessiteront une évolution du présent outil.

A. UTILISATION DU MODELE POUR LA PLANIFICATION

Le modèle que nous avons développé simule le devenir d'une cohorte de patients incidents sur 15 ans. Dans la perspective d'un outil d'aide à la planification de l'offre de soins, plusieurs évolutions devront y être apportées.

1. SIMULATION D'UNE COHORTE OUVERTE

Pour estimer l'offre de soins à organiser sur les 5 prochaines années (horizon temporel des schémas régionaux d'organisation sanitaire et des schémas inter-régionaux), il convient d'estimer les volumes de patients à prendre en charge dans chacune des modalités en intégrant la cohorte de patients prévalents actuelle puis d'introduire chaque année l'entrée de patients incidents.

2. DES CONTRAINTES EXTERNES

A ce jour, la plateforme de simulation permet d'imaginer un nombre infini de stratégies et d'évolution des pratiques. Cependant, il conviendrait « d'encadrer » ces simulations par la prise en compte de contraintes externes telles que l'offre de soins disponible, la pénurie de greffon, l'évolution de la démographie médicale etc...

3. UNE APPROCHE REGIONALE

Les résultats obtenus par la plateforme nationale sont des résultats « moyens » qui permettent de comparer différents scénarios mais ne permettent pas de tester leur faisabilité dans une région donnée. La grande diversité interrégionale des besoins et de l'offre rend utile la mise à disposition de ce type d'outil au niveau des régions, avec des paramètres spécifiques, afin de refléter correctement les besoins et l'offre spécifique de chaque région.

Le bénéfice d'une approche régionale serait également de mettre en évidence les marges de manœuvres possibles en termes d'évolution des pratiques de par la variété observée.

UNE OFFRE DE SOINS REGULEE EN REGION

L'échelon régional est celui de la régulation de l'offre de soins en dialyse via les schémas régionaux d'organisation sanitaire.

L'ordonnance du 4 septembre 2003 a permis de déconcentrer la planification et les autorisations d'activité qui deviennent une compétence unique des Agences régionales et de mieux prendre en compte la dimension territoriale de l'organisation sanitaire. Les schémas régionaux d'organisation sanitaire de troisième génération (SROS 3) qui ont couvert la période avril 2006/avril 2011 étaient fondés sur une régulation de l'activité et non plus sur une programmation des lits. Ils ont déterminé, en s'appuyant sur l'évaluation des besoins de santé de la population, la répartition territoriale des activités et des équipements lourds soumis à

autorisation. Alors que dans les SROS de 1ère et 2ème génération, la carte sanitaire et les indices étaient définis au niveau national, dans le SROS 3, ce sont les ARS qui ont défini les territoires de santé et qui ont fixé les objectifs quantifiés pour l'offre de soins pour les 5 années.

L'activité de prélèvement et de greffe est régulée par les schémas interrégionaux de l'offre de soins qui ont pour vocation de mettre en place une organisation des soins adaptée à des activités hautement spécialisées en favorisant la synergie des régions. Ces schémas sont arrêtés par les directeurs d'ARS pour une durée de 5 ans.

DES CARACTERISTIQUES CLINIQUES DES PATIENTS VARIABLES D'UNE REGION A L'AUTRE

En effet, en France, les variabilités régionales de prévalence des différentes comorbidités et facteurs de risque dans la population générale sont également retrouvées au niveau des patients en IRCT (Kolko-Labadens et al. 12 A.D.).

A titre d'exemple, à l'image de ce qui se passe dans la population générale, la fréquence du diabète associé chez les patients qui ont démarré un traitement de suppléance en 2011 variait de 28% en Bretagne à 50% en Alsace, ou 65% à La Réunion¹⁷. Or le choix de la modalité de traitement est influencé par l'état clinique des patients.

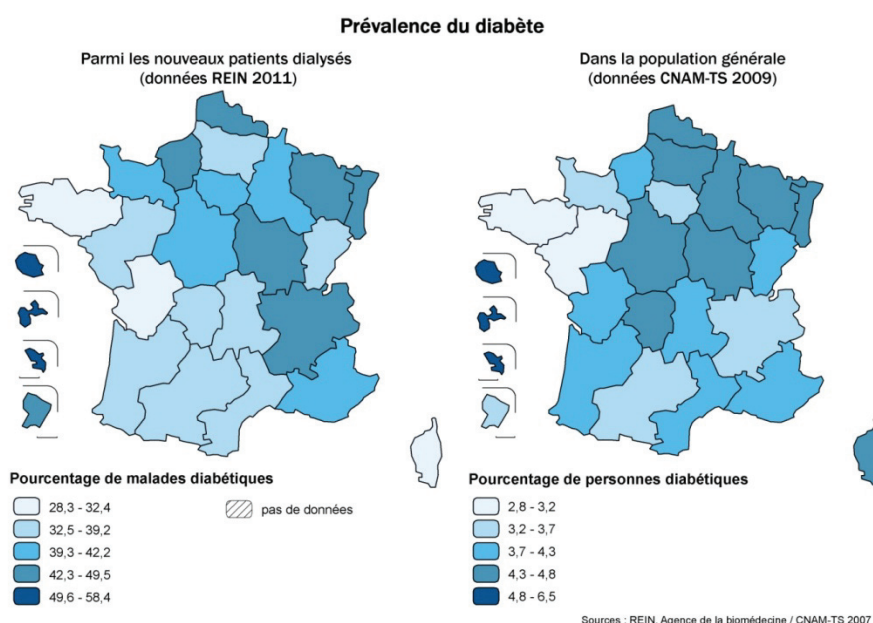


FIGURE 27. PREVALENCE DU DIABETE PARMI LES NOUVEAUX CAS ET DANS LA POPULATION GENERALE, SELON LA REGION

L'âge des patients pris en charge en IRCT est lui aussi variable d'une région à l'autre. En 2011, l'âge médian des patients à l'initiation de la dialyse était de 71,0 ans. Il était nettement plus jeune dans les départements d'Outre-mer (58 à 67 ans) et en Ile de France (66 ans). Les âges médians les plus élevés sont de 73-74 ans en Aquitaine, Auvergne, Languedoc-Roussillon, Lorraine et PACA.

Ces diversités de comorbidités et d'âge retiennent sur l'accès à la liste d'attente puis à la greffe rénale, souvent limité aux patients jeunes sans comorbidités majeures (Bayat et al. 2006; Villar et al. 2004b).

¹⁷ Rapport annuel REIN 2011. <http://www.agence-biomedecine.fr/Rapport-annuel-REIN-2011>

En l'absence de consensus ou de recommandations formelles, les équipes médicales ont développé des stratégies de prise en charge des patients avec IRCT pouvant fortement varier d'une région à l'autre (Hourmant et al. 2013; Kolko et al. 2012). Ces stratégies sont fortement conditionnées par la géographie, avec la répartition entre zones rurales et urbaines et l'offre de soins locale. Les stratégies mises en place peuvent également elles-mêmes conditionner en retour cette offre.

L'offre de soins actuelle est par ailleurs le résultat d'une ancienne planification sur la base d'un indice national et d'une histoire locale. Des différences régionales sont également liées à la présence variable d'offreurs différents au sein d'une région : établissements publics, privés, associations dont l'adaptabilité à la demande est très variable. Au 31/12/2011, la proportion de patients en dialyse péritonéale variait de 2 % en Aquitaine à 19 % en Franche-Comté. La part de la dialyse hors centre variait de 34 % à 64 % selon les régions. Selon les régions, la répartition différait entre UDM, autodialyse et dialyse péritonéale¹⁸.

Il existe en France une grande disparité régionale en termes de prélèvement rénal à partir d'un donneur décédé et de don de rein à partir de donneur vivant¹⁹. Les régions qui atteignent les taux de prélèvement les plus élevés (>30 pmh) se situent en région Ouest. Les taux d'opposition varient entre 21% et 46%. De même, les taux de malades greffés varient de 28 à 55 pmh d'une région à l'autre. La pénurie, exprimé par le pourcentage de greffés parmi les candidats, varie de 17% à 40%. En conséquence de cette pénurie, la durée médiane d'attente sur liste varie de 9 à 58 mois. Ces variations doivent être interprétées au regard des caractéristiques épidémiologiques de la population (mortalité, attitude vis-à-vis du don...), des pratiques des équipes de greffe dans la région (inscription sur liste d'attente, acceptation des greffons ...), de l'organisation locale des soins notamment dans les services de réanimation, de l'activité de recensement des donneurs potentiels.

4. QUELQUES PISTES

L'année calendaire devra être incluse dans le modèle afin de l'alimenter avec des données de prévalence au départ (données observées au début de la période d'intérêt) puis l'entrée régulière de patients incidents (données estimées). Le modèle utiliserait ainsi deux axes de temps : l'ancienneté dans la modalité de traitement et l'année calendaire.

Il faudrait également envisager un outil de simulation par régions. Les taux de transition seraient calculés à partir des données régionales et tiendraient ainsi compte des pratiques régionales. Des difficultés liées aux faibles effectifs et à des reculs insuffisants dans certaines régions devront être résolus.

Les volumes de certains compartiments ou le nombre de transition cumulé vers certains compartiments pourraient être contraints par des bornes supérieures afin de refléter les contraintes externes.

Afin de simuler des changements de pratiques en terme de politique d'inscription sur la liste d'attente d'une greffe rénale, l'ensemble des 10 compartiments pourrait être dupliqué afin d'individualiser les patients traités inscrits ou non sur la liste d'attente.

¹⁸ Rapport annuel REIN 2011. <http://www.agence-biomedecine.fr/Rapport-annuel-REIN-2011>

¹⁹ Synthèse nationale d'activité régionale de prélèvement et de greffe 2011. <http://www.agence-biomedecine.fr/Organes>

B. UTILISATION DU MODELE POUR L'INFORMATION DES PATIENTS

L'utilisation des outils de prédiction comme aide à la décision médicale partagée nécessite des approches plus fines afin de répondre à un certain nombre de questions posées par les patients et leur entourage.

1. EVOLUTIONS DES PRATIQUES MEDICALES A VENIR

Le modèle est actuellement basé sur les trajectoires observées. Un certain nombre d'évolutions de pratiques récentes n'ont pu être prises en compte.

Le développement de la télémédecine permettant une prise en charge, soit à domicile soit dans des centres de dialyse de proximité n'a pu être modélisé que par l'intermédiaire d'une baisse des coûts de transport. Cette nouvelle organisation de prise en charge aura un impact sur la trajectoire des patients, en réorientant certains d'entre eux vers les UDM de proximité aux dépens de du centre. Elle aura également un impact sur les coûts avec au minimum une diminution des dépenses de transport mais peut-être au prix d'un certain nombre de replis en centre.

Le développement de la dialyse quotidienne à domicile rendu possible par l'arrivée de nouvelles machines d'hémodialyse n'a été modélisé que par une augmentation des coûts liés aux postes de dépenses « traitement de l'IRCT » et « autonomie ».

L'impact réel de ces nouveaux modes de prise en charge reste cependant à étudier dans tous ses aspects : humains, coûts, trajectoire, survie, qualité de vie.

Dans l'avenir, lorsque nous disposerons de plus de données sur ces nouveaux modes de prise en charge, il est possible d'imaginer d'enrichir le modèle avec de nouveaux compartiments.

2. PRISE EN COMPTE DE CERTAINES CARACTERISTIQUES PATIENTS

Aujourd'hui le modèle développé a été stratifié pour 6 groupes de patients et est basé sur l'âge et le statut diabétique à l'inclusion.

La prise en compte d'autres caractéristiques cliniques permettrait de répondre à une limite du modèle qui considère que lorsque l'on augmente le taux de transition d'un compartiment vers un autre, les patients « supplémentaires » du nouveau compartiment vont se comporter comme les patients dudit compartiment et inversement, les patients restant dans le compartiment initial, ne changeraient pas de comportement. Par exemple, si l'on « sort » des patients âgés de l'HD autodialyse vers la greffe, la survie du compartiment greffe pourrait changer (on élargit les indications de greffe par rapport aux pratiques actuelles), de même que la survie du compartiment HD autodialyse (ce serait les patients les plus sévères qui restent en dialyse).

Comment quantifier le bénéfice d'une intervention, jugée très intéressante dans la sous population jusqu'à ce jour sélectionnée pour en bénéficier, mais sans doute moins bénéfique si on généralise son utilisation à des patients différents ?

De même, sur 15 ans de suivi, le vieillissement des patients devrait être pris en compte. L'âge serait ainsi calculé en prenant en compte l'ancienneté dans la maladie. Une telle évolution du modèle permettrait de tenir compte de l'âge dans certaines transitions comme le décès ou la greffe rénale. Aujourd'hui, les transitions ont été calculées sur des patients à l'intérieur d'un sous-groupe avec des effets bornes.

La prise en compte du sexe et de l'âge dans la transition vers le décès permettrait également d'introduire la mortalité attendue selon le sexe et l'âge observée dans la population générale et ainsi estimer la mortalité en excès par rapport à une espérance de vie sans IRCT. Le compartiment décès serait ainsi séparé en deux compartiments, celui de la population générale (décès attendus) et celui correspondant à la mortalité en excès liée à l'IRCT. Cette évolution a d'ores et déjà été modélisée par l'équipe du laboratoire de biostatistique de Lyon (article en cours de rédaction).

Certaines transitions pourraient être modélisées en fonction de certaines variables pertinentes à définir ou un équivalent de « score de propension » pourrait être introduit pour certaines transitions.

3. ETENDRE LE MODELE AUX PATIENTS STADE 5 NON TRAITES

Du fait des données disponibles, l'outil actuel ne modélise la trajectoire des patients qu'à partir du démarrage d'un traitement de suppléance.

La discussion du bénéfice individuelle des traitements de suppléance et des possibilités pour les patients de choisir un traitement « conservateur » imposerait d'introduire dans notre modèle un ou plusieurs compartiments avec les patients arrivés au stade 5. L'étude PSPA déjà citée a montré que ces patients peuvent être dans différentes situations : évaluation en cours, traitement de suppléance programmé, choix du patient ou indication médicale en faveur d'un traitement conservateur (Moranne et al. 2012b).

C. UTILISATION DU MODELE POUR LA DECISION EN SANTE PUBLIQUE

La maîtrise des dépenses en santé, tout en se fondant sur des critères éthiques, ne peut se passer de l'évaluation de l'efficacité des stratégies de prise en charge et de la bonne allocation des ressources.

1. ELARGIR LA PERSPECTIVE MEDICO-ECONOMIQUE

Le coût de l'IRCT non pris en charge par l'Assurance Maladie devra faire l'objet d'une étude complémentaire afin d'en mesurer le volume et l'impact sur l'évolution de certaines stratégies de prise en charge.

Dans une perspective médico-économique, il conviendrait d'introduire un taux d'actualisation, indicateur des préférences pour l'immédiat par rapport au futur. Dans le travail effectué en partenariat avec l'HAS, un taux d'actualisation de 4% a été introduit dans le modèle afin de calculer les ratios d'efficacité actualisés. Ce seuil de 4% est bien-entendu discutable.

A l'issue de ce travail en collaboration avec l'HAS sur les données du SNIIRAM, un groupe a été mis en place afin d'aider la CNAM-TS à identifier la cohorte des patients en IRCT, basée sur les algorithmes utilisés dans la présente étude. Les indicateurs médico-économiques utilisés dans notre modèle pourront ainsi être produits annuellement afin d'alimenter un DataMart. Ces données agrégées pourront ensuite alimenter l'entrepôt de données de l'Agence de la biomédecine et permettre ainsi d'alimenter le modèle avec des données mises à jour régulièrement.

De façon plus globale, les intérêts et attentes de chacun des acteurs du système doivent être mieux compris afin de simuler le comportement des tous ces agents économiques et leur capacité de s'adapter à des changements.

2. PRISE EN COMPTE DE LA QUALITE DE VIE

Comme indiqué, il n'a pas été possible d'introduire dans le modèle des données sur la qualité de vie en l'absence d'informations pour les 10 modalités de traitement. Ces données seront peut-être bientôt disponibles grâce aux enquêtes régulières faites sur un échantillon de patients inclus dans le registre REIN (Boini et al. 2009; Gentile et al. 2013).

La prise en compte de ces aspects est importante au regard de l'impact des traitements de suppléance sur la qualité de vie des patients et en l'absence de différences majeures sur l'espérance de vie des différents scénarios simulés.

3. ETENDRE LE MODELE VERS LES STADES PLUS PRECOCES DE LA MALADIE

Du fait des données disponibles, l'outil actuel ne modélise la trajectoire des patients qu'à partir du démarrage d'un traitement de suppléance.

A terme, l'évaluation des stratégies de prévention pour éviter ou ralentir la progression de la maladie rénale chronique pourrait également bénéficier d'un modèle intégrant ces stades précoces.

4. INTRODUIRE L'INSCRIPTION SUR LA LISTE D'ATTENTE

Afin de pouvoir bénéficier d'une greffe rénale, les patients doivent être auparavant inscrits. Notre première étude sur les déterminants d'accès à la liste d'attente avait montré l'hétérogénéité des pratiques vis-à-vis de l'inscription des patients selon leurs caractéristiques cliniques.

Introduire l'accès à la liste d'attente dans notre modèle permettrait de simuler des changements de pratiques et d'évaluer leurs impacts sur l'accès à la greffe rénale compte-tenu de la pénurie d'organe (Agence de la biomédecine 2013) et du risque de décès en liste d'attente (Bouaoun et al. 2013). Concrètement, cela reviendrait à dupliquer l'ensemble des compartiments, i.e. 20 compartiments afin d'introduire la notion de « patient traité et inscrit » ou « patient traité non inscrit ». Concrètement, cela nécessiterait d'estimer 20 fois 20 transitions sur 7 périodes de temps, soit 2 800 transitions par scénario et pour chaque tranche d'âge.

VI. CONCLUSIONS

L'insuffisance rénale chronique terminale a été identifiée comme un problème de Santé Publique du fait de son coût humain et financier mais aussi du fait de la complexité de sa prise en charge. En effet, parallèlement à l'hétérogénéité des patients, on constate également une forte hétérogénéité des pratiques et de l'offre de soins sur le territoire français. La fourniture par le registre REIN d'indicateurs « statiques » comme les parts de marché des différentes modalités de traitement ne suffit à imaginer une planification « intelligente ». Prendre en compte ce processus dynamique complexe qu'est la trajectoire des patients arrivés au stade terminal de leur insuffisance rénale chronique semble indispensable.

Afin de mieux connaître puis d'optimiser les trajectoires suivies par ces patients, il a été nécessaire de mettre au point des outils permettant de modéliser ces trajectoires complexes. Les différentes modalités de traitement (hémodialyse en centre, en UDM, en autodialyse ou à domicile, dialyse péritonéale DPA ou DPCA, assistée ou non par une IDE, transplantation rénale à partir d'un donneur vivant ou d'un donneur décédé) n'ont pas été comparées une à une mais une approche globale a été privilégiée tenant compte d'une vision intégrée où les modalités de traitement sont considérées comme complémentaires et non concurrentielles.

L'outil de prédiction ainsi développé a permis, dans un premier temps, d'évaluer les conséquences en termes d'espérance de vie restreinte à 15 ans et de coût moyen par mois de différentes stratégies simulées de prise en charge des patients en IRCT dans le cadre d'une analyse médico-économique, en partenariat avec la Haute Autorité de Santé. Cet outil permet également de visualiser le devenir d'une cohorte incidente et ainsi apporter aux patients et à leur entourage une information peut-être plus pertinente que la simple question du choix de la première modalité de traitement. Elle permet d'aborder la question sous l'angle d'une stratégie thérapeutique à long terme.

L'objectif final de ce travail sera de proposer des outils d'aide à la décision reposant sur des stratégies de prise en charge mieux adaptées aux besoins de chaque patient. A termes, les outils développés lors de ce travail pourraient également servir de base à une plateforme de simulation afin d'accompagner les décideurs publics lors de la réflexion sur les schémas d'organisation sanitaire ou plus généralement dans l'évaluation de la bonne allocation des ressources.

VII. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUE

Anonymous. U S Renal Data System, USRDS 2011 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. National Institutes of Health and National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2011.

Ref Type: Report

Anonymous. ERA-EDTA Registry Annual Report 2011. 2013a. Academic Medical Center, Department of Medical Informatics, Amsterdam, The Netherlands, 2013.

Ref Type: Report

Anonymous. Evaluation médico-économique des stratégies de prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale en France - Volet : Analyse des possibilités de développement de la transplantation rénale en France

http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1291640/fr/evaluation-medico-economique-des-strategies-de-prise-en-charge-de-linsuffisance-renale-chronique-terminale-en-france-volet-analyse-des-possibilites-de-developpement-de-la-transplantation-renale-en-france?xtmc=&xtcr=9. 2013b.

Ref Type: Report

Anonymous. Modalités de financement 2013 des activités de prélèvement de greffe d'organes, de tissus et de cellules souches hématopoïétiques. <http://www.agence-biomedecine.fr/Tarifications-a-l-activite-T2A,117>. 2013c.

Ref Type: Report

Anonymous. Prélèvement et Greffe à partir de Donneur Vivant (Rein-Foie). Recommandations Formalisées d'Experts <http://www.agence-biomedecine.fr/toutes-nos-recommandations#rs>. 2013d.

Ref Type: Report

Anonymous. Rapport annuel de l'Agence de la biomédecine. <http://www.agence-biomedecine.fr/Toutes-les-activites-chiffrees>. 2013e.

Ref Type: Report

Anonymous. Statistiques par GHM. <http://stats.atih.sante.fr/mco/statghmmco.php>. 2013f.

Ref Type: Report

A.Deshayes, E.Savoye, M.Duman, C.Cantrelle, C.Mackosso, and F.Pessione. 2010, Intérêt d'un audit de réextraction dans l'amélioration de la qualité des données : application à la base de données française des malades en attente de greffe d'organe et des greffés (Cristal). Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique Volume 58, Supplement 1: S30.

Abbott, K. C., C. W. Glanton, and L. Y. Agodoa. 2003, Body mass index and enrollment on the renal transplant waiting list in the United States. J. Nephrol. 16: 40-48.

Agence de la biomédecine. Rapport annuel de l'Agence de la biomédecine. <http://www.agence-biomedecine.fr/Toutes-les-activites-chiffrees>. 2013.

Ref Type: Report

Alexander, G. C. and A. R. Sehgal. 1998, Barriers to cadaveric renal transplantation among blacks, women, and the poor. JAMA. 280: 1148-1152.

Bayat, S., L. Frimat, N. Thilly, C. Loos, S. Briancon, and M. Kessler. 2006, Medical and non-medical determinants of access to renal transplant waiting list in a French community-based network of care. *Nephrol. Dial. Transplant.* 21: 2900-2907.

Bayat, S., M. Kessler, S. Briancon, and L. Frimat. 2010, Survival of transplanted and dialysed patients in a French region with focus on outcomes in the elderly. *Nephrol. Dial. Transplant.* 25: 292-300.

Benain, J. P., B. Faller, C. Briat, C. Jacquelinet, M. Bami, M. Aoustin, J. P. Dubois, P. Rieu, C. Behaghel, and G. Duru. 2007, [Cost of dialysis in France]. *Nephrol. Ther.* 3: 96-106.

Berger, J. C., A. D. Muzaale, N. James, M. Hoque, J. M. Wang, R. A. Montgomery, A. B. Massie, E. C. Hall, and D. L. Segev. 2011, Living kidney donors ages 70 and older: recipient and donor outcomes. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 6: 2887-2893.

Bloembergen, W. E., E. A. Mauger, R. A. Wolfe, and F. K. Port. 1997, Association of gender and access to cadaveric renal transplantation. *Am. J. Kidney Dis.* 30: 733-738.

Blotiere, P. O., P. Tuppin, A. Weill, P. Ricordeau, and H. Allemand. 2010, [The cost of dialysis and kidney transplantation in France in 2007, impact of an increase of peritoneal dialysis and transplantation]. *Nephrol. Ther.* 6: 240-247.

Boateng, E. A. and L. East. 2011, The impact of dialysis modality on quality of life: a systematic review. *J. Ren Care* 37: 190-200.

Boini, S., J. Bloch, and S. Briancon. 2009, [Monitoring the quality of life of end-stage renal disease patients. Quality of life report - R. *Nephrol. Ther.* 5 Suppl 3: S177-S237.

Bouaoun, L., E. Villar, R. Ecochard, and C. Couchoud. 2013, Excess risk of death increases with time from first dialysis for patients on the waiting list: implications for renal allograft allocation policy. *Nephron Clin. Pract.* 124: 99-105.

Briançon, S., C. Lange, P. Thibon, C. Jacquelinet, and B. Stengel. 2013, 2011 ESRD incidence rates. REIN annual report 2011. *Nephrol. Ther.* S19-S38.

Burns, A. and R. Carson. 2007, Maximum conservative management: a worthwhile treatment for elderly patients with renal failure who choose not to undergo dialysis. *J. Palliat. Med.* 10: 1245-1247.

Cameron, J. I., C. Whiteside, J. Katz, and G. M. Devins. 2000, Differences in quality of life across renal replacement therapies: a meta-analytic comparison. *Am. J. Kidney Dis.* 35: 629-637.

Cameron, J. S. 2000, Renal transplantation in the elderly. *Int. Urol. Nephrol.* 32: 193-201.

Carrero, J. J., D. J. de Zager, M. Verduijn, P. Ravani, M. J. De, J. G. Heaf, P. Finne, A. J. Hoitsma, J. Pascual, F. Jarraya, A. V. Reisaeter, F. Collart, F. W. Dekker, and K. J. Jager. 2011, Cardiovascular and noncardiovascular mortality among men and women starting dialysis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 6: 1722-1730.

Castrale, C., D. Evans, C. Verger, E. Fabre, D. Aguilera, J. P. Ryckelynck, and T. Lobbedez. 2010, Peritoneal dialysis in elderly patients: report from the French Peritoneal Dialysis Registry (RDPLF). *Nephrol. Dial. Transplant.* 25: 255-262.

Chandna, S. M., M. Da Silva-Gane, C. Marshall, P. Warwicker, R. N. Greenwood, and K. Farrington. 2011, Survival of elderly patients with stage 5 CKD: comparison of conservative management and renal replacement therapy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 26: 1608-1614.

Chanouzas, D., K. P. Ng, B. Fallouh, and J. Baharani. 2012, What influences patient choice of treatment modality at the pre-dialysis stage? *Nephrol. Dial. Transplant.* 27: 1542-1547.

Chantrel, F., de Cornelissen F, Deloumeaux J, C. Lange, and M. Lassalle. 2013, Survival and mortality for ESRD patients. REIN annual report 2011. *Nephrol. Ther.* 9: S127-S138.

Chisholm, M. A., W. J. Kwong, and C. A. Spivey. 2007, Associations of characteristics of renal transplant recipients with clinicians' perceptions of adherence to immunosuppressant therapy. *Transplantation* 84: 1145-1150.

Cleemput I, Beguin Cl, De la Kethulle Y, Gerkens S, Jadoul M, Verpooten G, and De Laet Ch. Organisation et financement de la dialyse chronique en Belgique. *KCE reports 124B.* 2010. Bruxelles, Centre fédéral d'expertise des soins de santé.

Ref Type: Report

Collins, A. J., E. Weinhandl, J. J. Snyder, S. C. Chen, and D. Gilbertson. 2002, Comparison and survival of hemodialysis and peritoneal dialysis in the elderly. *Semin. Dial.* 15: 98-102.

Corbiere, F., D. Commenges, J. M. Taylor, and P. Joly. 2009, A penalized likelihood approach for mixture cure models. *Stat. Med.* 28: 510-524.

Corbiere, F. and P. Joly. 2007, A SAS macro for parametric and semiparametric mixture cure models. *Comput. Methods Programs Biomed.* 85: 173-180.

Couchoud, C., S. Bayat, E. Villar, C. Jacquelinet, and R. Ecochard. 2012, A new approach for measuring gender disparity in access to renal transplantation waiting lists. *Transplantation* 94: 513-519.

Couchoud, C., M. Labeeuw, O. Moranne, V. Allot, V. Esnault, L. Frimat, and B. Stengel. 2009a, A clinical score to predict 6-month prognosis in elderly patients starting dialysis for end-stage renal disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 24: 1553-1561.

Couchoud, C., M. Labeeuw, O. Moranne, V. Allot, V. Esnault, L. Frimat, and B. Stengel. 2009b, A clinical score to predict 6-month prognosis in elderly patients starting dialysis for end-stage renal disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 24: 1553-1561.

Couchoud, C., M. Lassalle, R. Cornet, and K. J. Jager. 2013, Renal replacement therapy registries--time for a structured data quality evaluation programme. *Nephrol. Dial. Transplant.*

Couchoud, C., O. Moranne, L. Frimat, M. Labeeuw, V. Allot, and B. Stengel. 2007, Associations between comorbidities, treatment choice and outcome in the elderly with end-stage renal disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 22: 3246-3254.

Couchoud, C., E. Savoye, L. Frimat, J. P. Ryckelynck, Y. Chalem, and C. Verger. 2008, Variability in case mix and peritoneal dialysis selection in fifty-nine French districts. *Perit. Dial. Int.* 28: 509-517.

Couchoud, C., B. Stengel, P. Landais, J. C. Aldigier, C. F. de, C. Dabot, H. Maheut, V. Joyeux, M. Kessler, M. Labeeuw, H. Isnard, and C. Jacquelinet. 2006, The renal epidemiology and information network (REIN): a new registry for end-stage renal disease in France. *Nephrol. Dial. Transplant.* 21: 411-418.

Couchoud, C., C. Verger, T. Dervaux, J. P. Ryckelynck, and L. Frimat. 2011, [Patients treated by peritoneal dialysis: a heterogeneous group of patients. Profile of PD patients]. *Nephrol. Ther.* 7: 225-228.

Covic, A., B. Bammens, T. Lobbedez, L. Segall, O. Heimbürger, B. W. Van, D. Fouque, and R. Vanholder. 2010, Educating end-stage renal disease patients on dialysis modality selection: clinical advice from the European Renal Best Practice (ERBP) Advisory Board. *Nephrol. Dial. Transplant.* 25: 1757-1759.

Dimkovic, N., V. Aggarwal, S. Khan, M. Chu, J. Bargman, and D. G. Oreopoulos. 2009, Assisted peritoneal dialysis: what is it and who does it involve? *Adv. Perit. Dial.* 25: 165-170.

Dimkovic, N. B., S. Prakash, J. Roscoe, J. Brissenden, P. Tam, J. Bargman, S. I. Vas, and D. G. Oreopoulos. 2001, Chronic peritoneal dialysis in octogenarians. *Nephrol. Dial. Transplant.* 16: 2034-2040.

DREES. L'état de santé de la population en France. Rapport 2009-2010. 2010.
Ref Type: Report

Dudley, C. R., R. J. Johnson, H. L. Thomas, R. Ramanan, and D. Ansell. 2009a, Factors that influence access to the national renal transplant waiting list. *Transplantation* 88: 96-102.

Dudley, C. R., R. J. Johnson, H. L. Thomas, R. Ramanan, and D. Ansell. 2009b, Factors that influence access to the national renal transplant waiting list. *Transplantation* 88: 96-102.

Durand, P. Y. and C. Verger. 2006, The state of peritoneal dialysis in France. *Perit. Dial. Int.* 26: 654-657.

Elie, C., R. Y. De, J. Jais, and P. Landais. 2011, Appraising relative and excess mortality in population-based studies of chronic diseases such as end-stage renal disease. *Clin. Epidemiol.* 3: 157-169.

ERA EDTA registry. ERA-EDTA Registry Annual Report 2011. 2013. Academic Medical Center, Department of Medical Informatics, Amsterdam, The Netherlands, 2013.
Ref Type: Report

Farewell, V. T. 1982, The use of mixture models for the analysis of survival data with long-term survivors. *Biometrics* 38: 1041-1046.

Fenton, S. S., D. E. Schaubel, M. Desmeules, H. I. Morrison, Y. Mao, P. Copleston, J. R. Jeffery, and C. M. Kjellstrand. 1997, Hemodialysis versus peritoneal dialysis: a comparison of adjusted mortality rates. *Am. J. Kidney Dis.* 30: 334-342.

Frimat, L., P. Y. Durand, C. Loos-Ayav, E. Villar, V. Panescu, S. Briancon, and M. Kessler. 2006, Impact of first dialysis modality on outcome of patients contraindicated for kidney transplant. *Perit. Dial. Int.* 26: 231-239.

Ganesh, S. K., T. Hulbert-Shearon, F. K. Port, K. Eagle, and A. G. Stack. 2003, Mortality differences by dialysis modality among incident ESRD patients with and without coronary artery disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 14: 415-424.

Garg, P. P., M. Diener-West, and N. R. Powe. 2001, Income-based disparities in outcomes for patients with chronic kidney disease. *Semin. Nephrol.* 21: 377-385.

Garg, P. P., S. L. Furth, B. A. Fivush, and N. R. Powe. 2000, Impact of gender on access to the renal transplant waiting list for pediatric and adult patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 11: 958-964.

Gaylin, D. S., P. J. Held, F. K. Port, L. G. Hunsicker, R. A. Wolfe, B. D. Kahan, C. A. Jones, and L. Y. Agodoa. 1993, The impact of comorbid and sociodemographic factors on access to renal transplantation. *JAMA* 269: 603-608.

Gentile, S., D. Beauger, E. Speyer, E. Jouve, B. Dussol, C. Jacquelinet, and S. Briancon. 2013, Factors associated with health-related quality of life in renal transplant recipients: results of a national survey in France. *Health Qual. Life Outcomes.* 11: 88.

Germain, M. J., L. M. Cohen, and S. N. Davison. 2007, Withholding and withdrawal from dialysis: what we know about how our patients die. *Semin. Dial.* 20: 195-199.

Gilbertson, D. T., J. Liu, J. L. Xue, T. A. Louis, C. A. Solid, J. P. Ebben, and A. J. Collins. 2005, Projecting the number of patients with end-stage renal disease in the United States to the year 2015. *J. Am. Soc. Nephrol.* 16: 3736-3741.

Goldfarb-Rumyantzev, A. S., G. S. Sandhu, B. C. Baird, M. Khattak, A. Barenbaum, and D. W. Hanto. 2011, Social adaptability index predicts access to kidney transplantation. *Clin. Transplant.*

Haller, M., G. Gutjahr, R. Kramar, F. Harnoncourt, and R. Oberbauer. 2011a, Cost-effectiveness analysis of renal replacement therapy in Austria. *Nephrol. Dial. Transplant.* 26: 2988-2995.

Haller, M., G. Gutjahr, R. Kramar, F. Harnoncourt, and R. Oberbauer. 2011b, Cost-effectiveness analysis of renal replacement therapy in Austria. *Nephrol. Dial. Transplant.* 26: 2988-2995.

Haute Autorité de Santé. Evaluation médico-économique des stratégies de prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale en France - Volet : Analyse des possibilités de développement de la transplantation rénale en France

http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1291640/fr/evaluation-medico-economique-des-strategies-de-prise-en-charge-de-linsuffisance-renale-chronique-terminale-en-france-volet-analyse-des-possibilites-de-developpement-de-la-transplantation-renale-en-france?xtmc=&xtcr=9. 2012.

Ref Type: Report

Heaf, J. G., H. Lokkegaard, and M. Madsen. 2002, Initial survival advantage of peritoneal dialysis relative to haemodialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 17: 112-117.

Hernan, M. A., S. Hernandez-Diaz, and J. M. Robins. 2004, A structural approach to selection bias. *Epidemiology* 15: 615-625.

Hourmant, M., F. de Cornelissen, P. Brunet, K. Pavaday, G. F. Assogba, C. Couchoud, and C. Jacquelinet. 2013, Access to the waiting list and renal transplantation. REIN annual report 2011. *Nephrol. Ther.* 9: S139-S166.

Jaar, B. G. 2011, The Achilles heel of mortality risk by dialysis modality is selection bias. *J. Am. Soc. Nephrol.* 22: 1398-1400.

Jaar, B. G., J. Coresh, L. C. Plantinga, N. E. Fink, M. J. Klag, A. S. Levey, N. W. Levin, J. H. Sadler, A. Klinger, and N. R. Powe. 2005, Comparing the risk for death with peritoneal dialysis and

hemodialysis in a national cohort of patients with chronic kidney disease. *Ann. Intern. Med.* 143: 174-183.

Jacquelinet, C., C. Lange, and S. Briancon. 2013, ESRD prevalence in 2011. REIN annual report 2011. *Nephrol. Ther.* 9: S39-S64.

Jager, K. J., J. C. Korevaar, F. W. Dekker, R. T. Krediet, and E. W. Boeschoten. 2004, The effect of contraindications and patient preference on dialysis modality selection in ESRD patients in The Netherlands. *Am. J. Kidney Dis.* 43: 891-899.

Jassal, S. V., M. D. Krahm, G. Naglie, J. S. Zaltzman, J. M. Roscoe, E. H. Cole, and D. A. Redelmeier. 2003, Kidney transplantation in the elderly: a decision analysis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 14: 187-196.

Jassal, S. V., G. Krishna, N. P. Mallick, and D. C. Mendelssohn. 2002, Attitudes of British Isles nephrologists towards dialysis modality selection: a questionnaire study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 17: 474-477.

Jindal, R. M., J. J. Ryan, I. Sajjad, M. H. Murthy, and L. S. Baines. 2005, Kidney transplantation and gender disparity. *Am. J. Nephrol.* 25: 474-483.

Jung, B., P. G. Blake, R. L. Mehta, and D. C. Mendelssohn. 1999, Attitudes of Canadian nephrologists toward dialysis modality selection. *Perit. Dial. Int.* 19: 263-268.

Kalbfleisch JD and Prentice RL. 2002. *The Statistical Analysis of Failure Time Data.* New York: Wiley.

Kaminota, M. 2001, Cost-effectiveness analysis of dialysis and kidney transplants in Japan. *Keio J. Med.* 50: 100-108.

Kay, R. 1986, A Markov model for analysing cancer markers and disease states in survival studies. *Biometrics* 42: 855-865.

Kerr, M., B. Bray, J. Medcalf, D. J. O'Donoghue, and B. Matthews. 2012, Estimating the financial cost of chronic kidney disease to the NHS in England. *Nephrol. Dial. Transplant.* 27 Suppl 3: iii73-iii80.

Kirchgessner, J., M. Perera-Chang, G. Klinkner, I. Soley, D. Marcelli, O. Arkossy, A. Stopper, and P. L. Kimmel. 2006, Satisfaction with care in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int.* 70: 1325-1331.

Knoll, G. A. 2013, Kidney transplantation in the older adult. *Am. J. Kidney Dis.* 61: 790-797.

Kolko, A., C. F. de, and C. Couchoud. 2012, Indicators for dialysis patient management. *Nephrol. Ther.* 8 Suppl 1: S91-116.

Kolko-Labadens, A., De Cornelissen F., and C. Couchoud. 12 A.D., Caractéristiques initiales et indicateurs de prise en charge des nouveaux malades dialysés en 2010. *Nephrol. Ther.* 8: S63-S89.

Kontodimopoulos, N. and D. Niakas. 2008, An estimate of lifelong costs and QALYs in renal replacement therapy based on patients' life expectancy. *Health Policy* 86: 85-96.

Kooman, J. P., T. Cornelis, F. M. van der Sande, and K. M. Leunissen. 2012, Renal replacement therapy in geriatric end-stage renal disease patients: a clinical approach. *Blood Purif.* 33: 171-176.

Labeeuw, M. and C. Couchoud. 2013, Flow between treatment modalities of Renal Replacement Therapy. REIN annual report 2011. *Nephrol. Ther.* 9: S181-S192.

Lamy, F. X., E. Savoye, M. A. Macher, and M. Thuong. 2011, [Outcome and outlook of living donor kidney transplantation activity in France]. *Nephrol. Ther.* 7: 535-543.

Lee, C. C., C. Y. Sun, and M. S. Wu. 2009a, Long-term modality-related mortality analysis in incident dialysis patients. *Perit. Dial. Int.* 29: 182-190.

Lee, C. C., C. Y. Sun, and M. S. Wu. 2009b, Long-term modality-related mortality analysis in incident dialysis patients. *Perit. Dial. Int.* 29: 182-190.

Lee, C. P., G. M. Chertow, and S. A. Zenios. 2006, A simulation model to estimate the cost and effectiveness of alternative dialysis initiation strategies. *Med. Decis. Making* 26: 535-549.

Liem, Y. S., J. L. Bosch, L. R. Arends, M. H. Heijnenbroek-Kal, and M. G. Hunink. 2007a, Quality of life assessed with the Medical Outcomes Study Short Form 36-Item Health Survey of patients on renal replacement therapy: a systematic review and meta-analysis. *Value. Health* 10: 390-397.

Liem, Y. S., J. L. Bosch, and M. G. Hunink. 2008, Preference-based quality of life of patients on renal replacement therapy: a systematic review and meta-analysis. *Value. Health* 11: 733-741.

Liem, Y. S., J. B. Wong, M. G. Hunink, F. T. de Charro, and W. C. Winkelmayer. 2007b, Comparison of hemodialysis and peritoneal dialysis survival in The Netherlands. *Kidney Int.* 71: 153-158.

Liem, Y. S., J. B. Wong, W. C. Winkelmayer, W. Weimar, J. F. Wetzels, F. T. de Charro, G. C. Kaandorp, T. Stijnen, and M. G. Hunink. 2012, Quantifying the benefit of early living-donor renal transplantation with a simulation model of the Dutch renal replacement therapy population. *Nephrol. Dial. Transplant.* 27: 429-434.

Locatelli, F., P. Pozzoni, and V. L. Del. 2004, Renal replacement therapy in patients with diabetes and end-stage renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 15 Suppl 1: S25-S29.

Loos, C., S. Briancon, L. Frimat, B. Hanesse, and M. Kessler. 2003, Effect of end-stage renal disease on the quality of life of older patients. *J. Am. Geriatr. Soc.* 51: 229-233.

Lukowsky, L. R., R. Mehrotra, L. Kheifets, O. A. Arah, A. R. Nissenson, and K. Kalantar-Zadeh. 2013, Comparing mortality of peritoneal and hemodialysis patients in the first 2 years of dialysis therapy: a marginal structural model analysis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 8: 619-628.

Maaroufi, A., C. Fafin, S. Mougél, G. Favre, B. Seitz-Polski, A. Jeribi, S. Vido, C. Dewisme, L. Albano, V. Esnault, and O. Moranne. 2013, Patients' preferences regarding choice of end-stage renal disease treatment options. *Am. J. Nephrol.* 37: 359-369.

Marcelli, D., D. Spotti, F. Conte, A. Tagliaferro, A. Limido, F. Lonati, F. Malberti, and F. Locatelli. 1996, Survival of diabetic patients on peritoneal dialysis or hemodialysis. *Perit. Dial. Int.* 16 Suppl 1: S283-S287.

McCauley, J., W. Irish, L. Thompson, J. Stevenson, R. Lockett, R. Bussard, and M. Washington. 1997, Factors determining the rate of referral, transplantation, and survival on dialysis in women with ESRD. *Am. J. Kidney Dis.* 30: 739-748.

Mehrotra, R., Y. W. Chiu, K. Kalantar-Zadeh, and E. Vonesh. 2009, The outcomes of continuous ambulatory and automated peritoneal dialysis are similar. *Kidney Int.* 76: 97-107.

Mehrotra, R., D. Marsh, E. Vonesh, V. Peters, and A. Nissenson. 2005, Patient education and access of ESRD patients to renal replacement therapies beyond in-center hemodialysis. *Kidney Int.* 68: 378-390.

Mendelssohn, D. C., S. R. Mullaney, B. Jung, P. G. Blake, and R. L. Mehta. 2001, What do American nephrologists think about dialysis modality selection? *Am. J. Kidney Dis.* 37: 22-29.

Merkus, M. P., K. J. Jager, F. W. Dekker, R. J. de Haan, E. W. Boeschoten, and R. T. Krediet. 1999, Quality of life over time in dialysis: the Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis. NECOSAD Study Group. *Kidney Int.* 56: 720-728.

Mignon, F., C. Michel, and B. Viron. 1998, Why so much disparity of PD in Europe? *Nephrol. Dial. Transplant.* 13: 1114-1117.

Mircescu, G., L. Garneata, L. Florea, V. Cepoi, D. Capsa, M. Covic, M. Gherman-Caprioara, G. Gluhovschi, O. S. Golea, C. Barbulescu, E. Rus, C. Santimbrea, N. Mardare, and A. Covic. 2006, The success story of peritoneal dialysis in Romania: analysis of differences in mortality by dialysis modality and influence of risk factors in a national cohort. *Perit. Dial. Int.* 26: 266-275.

Miskulin, D. C., K. B. Meyer, N. V. Athienites, A. A. Martin, N. Terrin, J. V. Marsh, N. E. Fink, J. Coresh, N. R. Powe, M. J. Klag, and A. S. Levey. 2002, Comorbidity and other factors associated with modality selection in incident dialysis patients: the CHOICE Study. Choices for Healthy Outcomes in Caring for End-Stage Renal Disease. *Am. J. Kidney Dis.* 39: 324-336.

Moranne, O., C. Couchoud, A. Kolko-Labadens, V. Allot, C. Fafin, and C. Vigneau. 2012a, Description of characteristics, therapeutic project and outcome of patients older than 75 years with eGFR below 20 mL/min/1.73m²: PSPA pilot study. *Nephrol. Ther.*

Moranne, O., C. Couchoud, and C. Vigneau. 2012b, Characteristics and treatment course of patients older than 75 years, reaching end-stage renal failure in France. The PSPA study. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 67: 1394-1399.

Morton, R. L., A. Tong, K. Howard, P. Snelling, and A. C. Webster. 2010, The views of patients and carers in treatment decision making for chronic kidney disease: systematic review and thematic synthesis of qualitative studies. *BMJ* 340: c112.

Moss, A. H. 2000, A new clinical practice guideline on initiation and withdrawal of dialysis that makes explicit the role of palliative medicine. *J. Palliat. Med.* 3: 253-260.

Moss, A. H. 2001, Shared decision-making in dialysis: the new RPA/ASN guideline on appropriate initiation and withdrawal of treatment. *Am. J. Kidney Dis.* 37: 1081-1091.

Navaneethan, S. D., S. Aloudat, and S. Singh. 2008, A systematic review of patient and health system characteristics associated with late referral in chronic kidney disease. *BMC. Nephrol.* 9:3: 3.

Niakas, D. and N. Kontodimopoulos. 2009, Is renal transplantation the most cost-effective and preferable therapy for patients suffering from end-stage renal disease or not? *Health Policy* 89: 329-331.

Oniscu, G. C., A. A. Schalkwijk, R. J. Johnson, H. Brown, and J. L. Forsythe. 2003a, Equity of access to renal transplant waiting list and renal transplantation in Scotland: cohort study. *BMJ* 327: 1261.

Oniscu, G. C., A. A. Schalkwijk, R. J. Johnson, H. Brown, and J. L. Forsythe. 2003b, Equity of access to renal transplant waiting list and renal transplantation in Scotland: cohort study. *BMJ* 327: 1261.

Patzer, R. E., S. Amaral, H. Wasse, N. Volkova, D. Kleinbaum, and W. M. McClellan. 2009a, Neighborhood poverty and racial disparities in kidney transplant waitlisting. *J. Am. Soc. Nephrol.* 20: 1333-1340.

Patzer, R. E., S. Amaral, H. Wasse, N. Volkova, D. Kleinbaum, and W. M. McClellan. 2009b, Neighborhood poverty and racial disparities in kidney transplant waitlisting. *J. Am. Soc. Nephrol.* 20: 1333-1340.

Peng, Y. and K. B. Dear. 2000, A nonparametric mixture model for cure rate estimation. *Biometrics* 56: 237-243.

Rabbat, C. G., K. E. Thorpe, J. D. Russell, and D. N. Churchill. 2000, Comparison of mortality risk for dialysis patients and cadaveric first renal transplant recipients in Ontario, Canada. *J. Am. Soc. Nephrol.* 11: 917-922.

Ravanan, R., U. Udayaraj, D. Ansell, D. Collett, R. Johnson, J. O'Neill, C. R. Tomson, and C. R. Dudley. 2010, Variation between centres in access to renal transplantation in UK: longitudinal cohort study. *BMJ* 341: c3451.

Roderick, P., R. Davies, C. Jones, T. Feest, S. Smith, and K. Farrington. 2004, Simulation model of renal replacement therapy: predicting future demand in England. *Nephrol. Dial. Transplant.* 19: 692-701.

Rodina-Theocharakis, A., K. Bliznakova, and N. Pallikarakis. 2012, Markov Chain Monte Carlo simulation for projection of end stage renal disease patients in Greece. *Comput. Methods Programs Biomed.* 107: 90-96.

Ross S, Dong E, Gordon M, Connelly J, Kvasz M, Iyengar M, and Mujais S.K. 2000, Meta-analysis of outcome studies in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 57: S-28-S-38.

Royston, P., D. G. Altman, and W. Sauerbrei. 2006, Dichotomizing continuous predictors in multiple regression: a bad idea. *Stat. Med.* 25: 127-141.

Rubin, H. R., N. E. Fink, L. C. Plantinga, J. H. Sadler, A. S. Kliger, and N. R. Powe. 2004, Patient ratings of dialysis care with peritoneal dialysis vs hemodialysis. *JAMA* 291: 697-703.

Schaubel, D. E., H. I. Morrison, M. Desmeules, D. A. Parsons, and S. S. Fenton. 1999, End-stage renal disease in Canada: prevalence projections to 2005. *CMAJ.* 160: 1557-1563.

Schaubel, D. E., H. I. Morrison, and S. S. Fenton. 1998, Comparing mortality rates on CAPD/CCPD and hemodialysis. The Canadian experience: fact or fiction? *Perit. Dial. Int.* 18: 478-484.

Segev, D. L., L. M. Kucirka, P. C. Oberai, R. S. Parekh, L. E. Boulware, N. R. Powe, and R. A. Montgomery. 2009, Age and comorbidities are effect modifiers of gender disparities in renal transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 20: 621-628.

Sens, F., A. M. Schott-Pethelaz, M. Labeeuw, C. Colin, and E. Villar. 2011, Survival advantage of hemodialysis relative to peritoneal dialysis in patients with end-stage renal disease and congestive heart failure. *Kidney Int.*

Shahab, I., R. Khanna, and K. D. Nolph. 2006, Peritoneal dialysis or hemodialysis? A dilemma for the nephrologist. *Adv. Perit. Dial.* 22: 180-185.

Soucie, J. M., J. F. Neylan, and W. McClellan. 1992, Race and sex differences in the identification of candidates for renal transplantation. *Am. J. Kidney Dis.* 19: 414-419.

Stack, A. G. 2002, Determinants of modality selection among incident US dialysis patients: results from a national study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 13: 1279-1287.

Stack, A. G., D. A. Molony, N. S. Rahman, A. Dosekun, and B. Murthy. 2003, Impact of dialysis modality on survival of new ESRD patients with congestive heart failure in the United States. *Kidney Int.* 64: 1071-1079.

Steiner, R. W. and B. Gert. 2000, Ethical selection of living kidney donors. *Am. J. Kidney Dis.* 36: 677-686.

Stel, V. S., M. W. van de Luijngaarden, C. Wanner, and K. J. Jager. 2011, The 2008 ERA-EDTA Registry Annual Report-a precis. *NDT. Plus.* 4: 1-13.

Strang, W. N., P. Tuppin, A. Atinault, and C. Jacquelinet. 2005a, The French organ transplant data system. *Stud. Health Technol. Inform.* 116: 77-82.

Strang, W. N., P. Tuppin, A. Atinault, and C. Jacquelinet. 2005b, The French organ transplant data system. *Stud. Health Technol. Inform.* 116: 77-82.

Sy, J. P. and J. M. Taylor. 2000, Estimation in a Cox proportional hazards cure model. *Biometrics* 56: 227-236.

Taylor, J. M. 1995, Semi-parametric estimation in failure time mixture models. *Biometrics* 51: 899-907.

Teerawattananon, Y., M. Mugford, and V. Tangcharoensathien. 2007, Economic evaluation of palliative management versus peritoneal dialysis and hemodialysis for end-stage renal disease: evidence for coverage decisions in Thailand. *Value. Health* 10: 61-72.

Termorshuizen, F., J. C. Korevaar, F. W. Dekker, K. J. Jager, J. G. van Manen, E. W. Boeschoten, and R. T. Krediet. 2003a, Time trends in initiation and dose of dialysis in end-stage renal disease patients in The Netherlands. *Nephrol. Dial. Transplant.* 18: 552-558.

Termorshuizen, F., J. C. Korevaar, F. W. Dekker, J. G. van Manen, E. W. Boeschoten, and R. T. Krediet. 2003b, Hemodialysis and peritoneal dialysis: comparison of adjusted mortality rates according to the duration of dialysis: analysis of The Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis 2. *J. Am. Soc. Nephrol.* 14: 2851-2860.

Thamer, M., W. Hwang, N. E. Fink, J. H. Sadler, E. B. Bass, A. S. Levey, R. Brookmeyer, and N. R. Powe. 2001, U.S. nephrologists' attitudes towards renal transplantation: results from a national survey. *Transplantation.* 71: 281-288.

Tong, A., B. Lesmana, D. W. Johnson, G. Wong, D. Campbell, and J. C. Craig. 2013, The perspectives of adults living with peritoneal dialysis: thematic synthesis of qualitative studies. *Am. J. Kidney Dis.* 61: 873-888.

Tso, P. L., W. A. Dar, and M. L. Henry. 2012, With respect to elderly patients: finding kidneys in the context of new allocation concepts. *Am. J. Transplant.* 12: 1091-1098.

Vamos, E. P., M. Novak, and I. Mucsi. 2009, Non-medical factors influencing access to renal transplantation. *Int. Urol. Nephrol.* 41: 607-616.

Van Biesen W., R. C. Vanholder, N. Veys, A. Dhondt, and N. H. Lameire. 2000, An evaluation of an integrative care approach for end-stage renal disease patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 11: 116-125.

van de Luijngaarden, M. W., M. Noordzij, V. S. Stel, P. Ravani, F. Jarraya, F. Collart, S. Schon, T. Leivestad, H. Puttinger, C. Wanner, and K. J. Jager. 2011, Effects of comorbid and demographic factors on dialysis modality choice and related patient survival in Europe. *Nephrol. Dial. Transplant.* 26: 2940-2947.

Van, B. W., R. C. Vanholder, N. Veys, A. Dhondt, and N. H. Lameire. 2000, An evaluation of an integrative care approach for end-stage renal disease patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 11: 116-125.

Villa, G., L. Fernandez-Ortiz, J. Cuervo, P. Rebollo, R. Selgas, T. Gonzalez, and J. Arrieta. 2012, Cost-effectiveness analysis of the Spanish renal replacement therapy program. *Perit. Dial. Int.* 32: 192-199.

Villar, E. and M. Labeeuw. 2008, Relative mortality risk in chronic kidney disease and end-stage renal disease: the effect of age, sex and diabetes. *Nephrol. Dial. Transplant.* 23: 1770-1771.

Villar, E., M. Labeeuw, and C. Pouteil-Noble. 2004a, Late referral and access to renal transplantation. *Am. J. Kidney Dis.* 43: 761-762.

Villar, E., K. R. Polkinghorne, S. H. Chang, S. J. Chadban, and S. P. McDonald. 2009, Effect of type 2 diabetes on mortality risk associated with end-stage kidney disease. *Diabetologia* 52: 2536-2541.

Villar, E., M. Rabilloud, F. Berthoux, P. Vialtel, M. Labeeuw, and C. Pouteil-Noble. 2004b, A multicentre study of registration on renal transplantation waiting list of the elderly and patients with type 2 diabetes. *Nephrol. Dial. Transplant.* 19: 207-214.

Villar, E., L. Remontet, M. Labeeuw, and R. Ecochard. 2007, Effect of age, gender, and diabetes on excess death in end-stage renal failure. *J. Am. Soc. Nephrol.* 18: 2125-2134.

Vonesh, E. F., J. J. Snyder, R. N. Foley, and A. J. Collins. 2004, The differential impact of risk factors on mortality in hemodialysis and peritoneal dialysis. *Kidney Int.* 66: 2389-2401.

Vonesh, E. F., J. J. Snyder, R. N. Foley, and A. J. Collins. 2006, Mortality studies comparing peritoneal dialysis and hemodialysis: what do they tell us? *Kidney Int. Suppl* S3-11.

Weijnen, T. J., H. W. van Hamersvelt, P. M. Just, D. G. Struijk, Y. I. Tjandra, P. M. ter Wee, and F. T. de Charro. 2003, Economic impact of extended time on peritoneal dialysis as a result of using polyglucose: the application of a Markov chain model to forecast changes in the development of the ESRD programme over time. *Nephrol. Dial. Transplant.* 18: 390-396.

Whiting, J. F., B. Kiberd, Z. Kalo, P. Keown, L. Roels, and M. Kjerulf. 2004, Cost-effectiveness of organ donation: evaluating investment into donor action and other donor initiatives. *Am. J. Transplant.* 4: 569-573.

Winkelmayer, W. C., R. J. Glynn, M. A. Mittleman, R. Levin, J. S. Pliskin, and J. Avorn. 2002a, Comparing mortality of elderly patients on hemodialysis versus peritoneal dialysis: a propensity score approach. *J. Am. Soc. Nephrol.* 13: 2353-2362.

Winkelmayer, W. C., M. C. Weinstein, M. A. Mittleman, R. J. Glynn, and J. S. Pliskin. 2002b, Health economic evaluations: the special case of end-stage renal disease treatment. *Med. Decis. Making* 22: 417-430.

Wolfe, R. A., V. B. Ashby, E. L. Milford, W. E. Bloembergen, L. Y. Agodoa, P. J. Held, and F. K. Port. 2000, Differences in access to cadaveric renal transplantation in the United States. *Am. J. Kidney Dis.* 36: 1025-1033.

Wolfe, R. A., V. B. Ashby, E. L. Milford, A. O. Ojo, R. E. Ettenger, L. Y. Agodoa, P. J. Held, and F. K. Port. 1999a, Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N. Engl. J. Med.* 341: 1725-1730.

Wolfe, R. A., V. B. Ashby, E. L. Milford, A. O. Ojo, R. E. Ettenger, L. Y. Agodoa, P. J. Held, and F. K. Port. 1999b, Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N. Engl. J. Med.* 341: 1725-1730.

Wu, A. W., N. E. Fink, J. V. Marsh-Manzi, K. B. Meyer, F. O. Finkelstein, M. M. Chapman, and N. R. Powe. 2004, Changes in quality of life during hemodialysis and peritoneal dialysis treatment: generic and disease specific measures. *J. Am. Soc. Nephrol.* 15: 743-753.

Wyld, M., R. L. Morton, A. Hayen, K. Howard, and A. C. Webster. 2012, A systematic review and meta-analysis of utility-based quality of life in chronic kidney disease treatments. *PLoS. Med.* 9: e1001307.

Xue, J. L., S. C. Chen, J. P. Ebben, E. G. Constantini, S. E. Everson, E. T. Frazier, L. Y. Agodoa, and A. J. Collins. 2002a, Peritoneal and hemodialysis: I. Differences in patient characteristics at initiation. *Kidney Int.* 61: 734-740.

Xue, J. L., S. E. Everson, E. G. Constantini, J. P. Ebben, S. C. Chen, L. Y. Agodoa, and A. J. Collins. 2002b, Peritoneal and hemodialysis: II. Mortality risk associated with initial patient characteristics. *Kidney Int.* 61: 741-746.

Xue, J. L., J. Z. Ma, T. A. Louis, and A. J. Collins. 2001, Forecast of the number of patients with end-stage renal disease in the United States to the year 2010. *J. Am. Soc. Nephrol.* 12: 2753-2758.

VIII. ANNEXE 1: ARTICLE EN COURS DE PUBLICATION

Coût d'un greffon rénal : calcul médico-économique des montants remboursés par l'assurance maladie pour financer les étapes préalables et périphériques à la transplantation rénale.

Yoël Sainsaulieu, Cléa Sambuc, Cécile Couchoud (corresponding author), Isabelle Bongiovanni, Hélène Logerot.

Accepté pour publication dans Nephrologie et Thérapeutique le 3 décembre 2013.

A. RESUME

Une transplantation d'organe suppose un ensemble d'étapes préalables qui sont nécessaires à la recherche d'un donneur compatible, le prélèvement de l'organe et la coordination de l'ensemble du processus pré-transplantation. Aucune étude française permettant de prendre en compte l'ensemble des coûts de ces activités annexes, pourtant indispensables dans le processus de transplantation, n'a pu être recensée. L'objectif de cette étude est de déterminer, pour une transplantation rénale, le montant total des étapes préalables et périphériques à l'acte de transplantation en distinguant le cas des donneurs vivants et décédés. Chaque étape du processus est valorisée à partir des tarifs et forfaits alloués aux établissements de santé par l'assurance maladie selon un modèle de ventilation des coûts calculé à partir de données d'activité sur le recensement des donneurs, le prélèvement et la transplantation d'organes.

Les données utilisées correspondent aux tarifs de la campagne tarifaire de 2013, aux données d'activité du PMSI et aux données publiées dans le rapport annuel de l'Agence de la biomédecine pour l'année 2012.

Les résultats de cette étude montrent que les montants facturés en sus de la transplantation s'élèvent de 13 835,44 € à 20 050,67 € en 2012 pour un donneur cadavérique et à 13 601,66€ pour un donneur vivant. Ce travail permet de montrer l'importance de prendre en compte l'ensemble des coûts pour l'Assurance Maladie et constitue une étape préliminaire pour calculer l'impact économique de la mise en œuvre des axes de développement de la transplantation rénale, considéré comme une priorité nationale.

Mots clés : Assurance maladie. Financement. Greffon. Donneur vivant. Transplantation rénale.

B. INTRODUCTION

D'après la littérature scientifique, la transplantation rénale est présentée comme la modalité de prise en charge de l'IRCT la plus efficiente (Cleemput I et al. 2010;Kontodimopoulos and Niakas 2008;Whiting et al. 2004;Winkelmayr et al. 2002b). La revue de la littérature conduite dans le cadre d'une étude sur l'évaluation médico-économique des stratégies de prise en charge de l'IRCT menée en partenariat par la Haute autorité de santé et l'Agence de la biomédecine a en effet montré que la transplantation rénale se distinguait des deux techniques d'épuration extra-rénale(2013b).

D'une manière générale, les études font état d'une meilleure efficacité de cette prise en charge qui permet, à la fois, d'améliorer la survie (Rabbat et al. 2000;Wolfe et al. 1999b), la qualité de vie des patients(Boini et al. 2009) et de réaliser des économies (Blotiere et al. 2010;Kerr et al. 2012;Villa et al. 2012).

L'étude de la CNAM-TS (Blotiere et al. 2010) (basée sur les données françaises de remboursement de 2007) a montré qu'une année d'hémodialyse en centre est, en moyenne, proche du coût de l'année de réalisation de la transplantation ; cependant le suivi des porteurs d'un greffon fonctionnel étant environ 5 fois moins coûteux, la transplantation présente un avantage économique indiscutable , et ce dès la deuxième année, par rapport aux différentes modalités de dialyse. Cette étude est exclusivement basée sur les coûts directs de prise en charge c'est-à-dire les ressources qui entrent dans le processus de production de l'intervention médico-chirurgicale à savoir : les actes médico-techniques, l'hospitalisation, les médicaments et le transport.

Une transplantation d'organe suppose un ensemble d'étapes préalables nécessaires à sa réalisation qui peuvent entraîner des coûts supplémentaires. Plus précisément, ces étapes incluent la recherche d'un donneur décédé ou vivant, le prélèvement chirurgical de l'organe, la coordination de l'ensemble du processus pré-transplantation, un certain nombre d'autres missions connexes telles que l'inscription sur la liste nationale d'attente, ainsi que la mise à jour de cette liste (contre-indications temporaires par exemple), enfin, le cas échéant, le transport du greffon ainsi que celui de l'équipe chirurgicale de prélèvement. Aucune étude française, à notre connaissance, n'a pris en compte l'ensemble des coûts de ces activités annexes qui sont pourtant indispensables au processus de transplantation. En outre, les études étrangères identifiées ne prennent pas en compte simultanément l'ensemble des coûts liés à ces activités et leurs résultats sont difficilement transposables dans le contexte français (2013b).

Une approche globale de la transplantation et exhaustive des coûts nécessite donc d'intégrer ces charges supplémentaires pour considérer la totalité des moyens alloués par le système de santé pour réaliser des transplantations, ceci quel que soit le type de donneur.

Dans le cas d'une transplantation à partir de donneurs vivants, il faut également tenir compte des suites du don car il n'est pas possible de considérer, qu'une fois le donneur prélevé et le receveur greffé, le donneur sort du processus et ne représente aucune charge. La surveillance de son état de santé est primordiale, elle conditionne le développement de cette technique déjà largement utilisée dans de nombreux pays européens (tel la Norvège où la transplantation à partir de donneurs vivants représente 1/3 de la prise en charge des patients en IRCT (2013a)). Ce suivi, qui répond à des

exigences légales²⁰ et est encadré par des recommandations (2013d), doit également être intégré au coût total de la transplantation.

L'objectif de cette étude est de déterminer -pour une transplantation rénale- le montant total pour l'Assurance Maladie des étapes préalables et périphériques à la transplantation en distinguant le cas des donneurs vivants et décédés. Ce travail apportera un éclairage primordial sur le coût de la transplantation rénale qui fait l'objet d'une mesure de priorité nationale (Plan greffe 2012-2016) et de recommandations sur différents axes de développement (2013b). Il permettra en effet de disposer d'une référence pour mesurer l'impact économique des orientations à venir.

C. MATERIELS ET METHODES

Perspective

Cette étude a été conduite du point de vue du financeur de soins publics. Il ne s'agit donc pas d'une étude des coûts réels mais d'une analyse des moyens alloués aux établissements dans le cadre de leurs missions²¹.

La loi de bioéthique²² imposant une prise en charge intégrale des donneurs par les établissements de santé, y compris la garantie de la neutralité financière pour le donneur vivant, la totalité des moyens dédiés à ces activités sont financés dans le cadre de la T2A (forfaits et tarifs)

PERIMETRE

Nous retenons dans la présente étude les ressources consommées qui sont directement associées au processus de prise en charge médico-technique jusqu'à la transplantation, sans lesquelles celle-ci ne pourrait pas se faire. Ainsi sont comptabilisés les moyens pour la recherche des donneurs, pour le prélèvement des organes et pour toutes les étapes périphériques à la transplantation qui concernent le donneur et le receveur : l'intervention du personnel paramédical auprès du receveur avant sa sortie est incluse. En revanche, les moyens imputables à l'hospitalisation du receveur, son suivi au long cours et les traitements immunosuppresseurs ne sont pas pris en compte.

Le périmètre d'analyse intègre également les spécificités du parcours des donneurs vivants en amont de la transplantation, notamment la formulation du consentement devant un comité d'experts²³, et, en aval de la transplantation, le suivi de son état de santé post-prélèvement, non limité dans le temps comme le stipule la loi de bioéthique de juillet 2011²⁴.

Certaines charges n'ont, en revanche, pas été incluses telles que celles associées à d'autres missions assumées par l'Abm en lien avec la transplantation, comme la répartition des greffons, l'alimentation de la base de données CRISTAL (Strang et al.

²⁰ Loi de bioéthique révisée le 5 juillet 2011.

²¹ L'usage du terme « coûts » dans l'étude renvoie donc aux tarifs et forfaits payés par l'assurance maladie.

²² Article L1211-4 du code de la santé publique.

²³ Art. R 1231-5 à 10 du code de la santé publique : ce comité d'experts, appelé « comité donneur vivant », est une instance collégiale, dont la mission est d'auditionner le donneur et de vérifier qu'il est informé et que son consentement est libre.

²⁴ Article L1418-1 du code de la santé publique

2005a), la rédaction de bonnes pratiques professionnelles ou les activités de vigilance sanitaire. Nous choisissons ici de circonscrire le périmètre à la valorisation des actions ayant un lien direct avec le soin.

SOURCES DES DONNEES

En France, ces activités transversales sont financées dans le cadre de la T2A par des forfaits ad hoc facturables par les établissements de santé à l'Assurance Maladie. Ils sont alloués au fil de l'eau via les données du PMSI, ou sous la forme de forfaits annuels calculés sur la base d'une année d'activité (recensée via la base de données CRISTAL) et versés aux établissements de santé par l'intermédiaire des Agences Régionales de Santé. Les données d'activité utilisées sont celles de l'année 2012, leur valorisation a été établie sur la base des outils tarifaires 2013²⁵ de la T2A.

CALCULS

Les charges périphériques à la transplantation rénale correspondent au total des moyens engagés à chaque étape du processus divisé par le nombre de transplantations réalisées. Cette approche implique de connaître à chaque étape le montant de la dotation, et de le pondérer par le nombre de donneurs potentiels et de receveurs effectifs afin de tenir compte des taux d'échec et d'abandon. De cette façon, les moyens engagés pour tous les donneurs, y compris pour ceux non prélevés sont pris en compte dans le coût total.

Ainsi, le calcul est réalisé en considérant, au départ, les 3 420 donneurs multi-organes recensés en 2012 (2013e).

Concernant la transplantation rénale à partir d'un greffon prélevé sur personne décédée, le modèle de valorisation prend en compte tous les donneurs décédés qui se divisent en deux catégories : les sujets en état de mort encéphaliques (SME) et les donneurs décédés après arrêt cardio-circulatoire (DDAC). Pour l'ensemble de ces donneurs, deux hypothèses de ventilation des dépenses sur les séjours pour une transplantation sont explorées :

- ▶ Hypothèse 1 : la transplantation est le « produit fini » de la procédure de recherche d'un donneur.

Cette approche s'apparente à une démarche de comptabilité analytique intégrant qu'un donneur décédé peut être prélevé de plusieurs organes transplantés sur plusieurs receveurs. Chaque transplantation est consommatrice de ressources utiles à la recherche d'un donneur, ainsi, dans cette hypothèse, les charges imputables aux donneurs se répartissent uniformément sur l'ensemble des transplantations classées en deux sous-groupes : les transplantations rénales et celles d'autres d'organes.

- ▶ Hypothèse 2 : seule la transplantation rénale est prise en compte.

Cette approche « pragmatique » renvoie à l'organisation de la transplantation d'organes sur le terrain. Le prélèvement d'organes est, historiquement, axé sur le

25 Arrêté du 22 février 2013 fixant pour l'année 2013 les éléments tarifaires mentionnés aux I et IV de l'article L 162-22-10 du code de la sécurité sociale et aux IV et V de l'article 33 modifié de la loi de financement de la sécurité sociale pour 2004. Les montants tarifaires et forfaitaires du modèle n'intègrent pas la majoration du coefficient géographique.

rein qui constitue une priorité dans la recherche de donneurs ; à l'heure actuelle les donneurs recensés et prélevables sont quasi-systématiquement prélevés des reins, mais moins souvent des autres organes²⁶. En outre, le développement de la transplantation rénale étant une priorité nationale pour les années à venir, cette approche répond plus concrètement à la question des conséquences économiques d'une augmentation des transplantations rénales souhaitée par les autorités de santé. Le pool de donneur pris en charge augmentera en proportion ainsi que les charges imputables à la recherche de donneurs qui doivent donc se répartir exclusivement sur les transplantations rénales. L'augmentation mécanique des autres transplantations est considérée comme une externalité positive de cette politique de santé.

Concernant le prélèvement dans le cadre d'une transplantation rénale à partir d'un greffon prélevé sur donneur vivant, la valorisation successive des étapes de prise en charge est traitée à part dans la mesure où le donneur est prélevé d'un organe permettant une seule transplantation. Dans ce cadre, seule la modalité 2 peut être appliquée ; la totalité des charges est reportée sur la transplantation rénale.

D. RESULTATS

A/ CAS D'UN DONNEUR DECEDE (TABLEAUX 2 ET 3)

Les personnes décédées à l'hôpital présentant les caractéristiques d'un donneur d'organe potentiel sont pris en charge dans un service de réanimation dans lequel la procédure de don peut démarrer. En parallèle, la coordination hospitalière de prélèvement rencontre les proches du défunt pour recueillir la position du défunt de son vivant sur le prélèvement d'organes et/ou de tissus. La suite du processus est assurée par les laboratoires d'anatomo-pathologie et de biologie et pour déterminer le typage HLA du donneur et établir un bilan biologique, puis par les équipes chirurgicales de prélèvement et de transplantation.

1^{ère} étape : la coordination du prélèvement

Les coordinations hospitalières de prélèvement ont pour objectif le recensement de patients décédés potentiellement donneurs d'organes et de tissus, et la prise en charge de ces donneurs et de leurs proches. Les établissements autorisés au prélèvement multi-organes et de tissus ont bénéficié d'une enveloppe globale de 39 975 919 €²⁷ en 2013 pour le recensement en 2012 de 3301 sujets en état de mort encéphalique, 119 donneurs décédés après arrêt cardio-circulatoire et 2777 donneurs de tissus seuls prélevés²⁸, soit un total de : 6197 donneurs recensés. Ainsi, on déduit que chaque donneur recensé est financé en moyenne à hauteur de : 6 450,85 €²⁹.

²⁶ En France en 2012, 20,2% des donneurs prélevés en France sont prélevés du poumon, 27,4% du cœur, 76,5% du foie et 93,1% du rein.

²⁷ Ce montant correspond au total des dotations calculées par l'Abm sur la base de l'activité de recensement de 2012 et transmises aux ARS en février 2013 dans le cadre de la campagne tarifaire.

²⁸ L'implication des coordinations est réelle pour ces donneurs (tissus seuls) au même titre que pour les donneurs multi-organes, notamment pour le recueil du consentement. Ils ont

2^{ème} étape : la réanimation

Les donneurs potentiels sont présents ou orientés dans un service de réanimation où, une fois la déclaration de décès effectuée³⁰, la procédure de conservation des organes peut commencer.

Dans ce cadre, les organes des SME sont préservés en vue du prélèvement par une suppléance hémodynamique³¹ facturée 814 €.

Ce montant ne s'applique pas aux DDAC car la procédure de préservation des organes est différente (circulation extracorporelle et perfusion post prélèvement) et est financée globalement et spécifiquement via le forfait de prélèvement (voir la 3^{ème} étape ci-dessous).

Ainsi, pour cette phase de la prise en charge, l'acte de suppléance hémodynamique est comptabilisé pour les 3 301 SME.

3^{ème} étape : le bilan biologique et le prélèvement chirurgical

Les activités de bilan biologique et de prélèvement chirurgical du donneur sont financées via les forfaits de prélèvement d'organes (PO1 à 9 et POA)(2013c). Ils servent à couvrir la totalité des charges entrant dans le processus de recherche d'un donneur, depuis le diagnostic de mort encéphalique jusqu'au prélèvement chirurgical, soit : les charges de bloc opératoire, d'astreintes, de bilan et de typage des donneurs, de restitution et de transport du corps du défunt, de conservation des organes prélevés et éventuellement de perfusion des reins (cas des donneurs dits à critères élargis, donneurs âgés notamment).

Le montant par donneur prélevé est calculé à partir des données facturées en 2012 par les établissements préleveurs, via les séjours PMSI (voir tableau 1).

Le montant moyen facturé par prélèvement est égal au montant total facturé dans l'année (somme des PO1 à PO4) rapporté au nombre de donneurs prélevés (1585) (). En effet, chaque donneur décédé prélevé d'un ou plusieurs organes permet la facturation d'un unique forfait PO1 à 4 ; les forfaits PO5 à 9 et POA, visant à indemniser l'établissement de rattachement de l'équipe chirurgicale de prélèvement et à financer l'éventuelle utilisation des machines à perfusion des greffons rénaux, sont à ajouter aux forfaits PO1 à 4. Le montant de facturation moyen d'un prélèvement s'élève donc à 8 984,85 €³²

Ces forfaits intègrent également les charges induites par les donneurs potentiels pris en charge mais finalement non prélevés.

donc été comptabilisés dans le pool des donneurs afin de répartir les charges des coordinations hospitalières de prélèvement.

²⁹ 6 450,85=39 975 919/6 197

³⁰ Selon une procédure de confirmation du décès obéissant à des critères stricts, réglementaires, dans le cas d'un SME comme dans celui d'un DDAC (décrets du 2 décembre 1996 et du 2 août 2005 respectivement).

³¹ CCAM : EQMF003, Suppléance hémodynamique et ventilatoire d'un patient en état de mort encéphalique, en vue de prélèvement d'organe.

³² Cette étape est valorisée dans le tableau 2 en fonction du nombre de donneurs multi-organes prélevés : 1642 en 2012 (2013e).

4^{ème} étape : la prise en charge péri-transplantation

Les missions transversales à la transplantation d'organes sont financées via le Forfait Annuel Greffe (FAG) alloué annuellement aux établissements sur la base de l'activité de transplantations réalisées l'année « n-1 ».

Ce forfait couvre les charges induites par les étapes suivantes :

- En amont de la transplantation, le personnel infirmier coordonne et planifie la préparation du receveur et la réalisation de la transplantation.
- En parallèle, la mobilisation des équipes médicales et paramédicales est organisée (astreintes 24h/24), le typage HLA pour cross match donneur-receveur est effectué ; dans le cas où le prélèvement est assuré dans un établissement tiers, le transport du greffon est à la charge de l'établissement transplantateur qui a pu également, mettre à disposition préalablement une équipe de chirurgie pour le prélèvement.
- Enfin, dans la période post-transplantation immédiate, du personnel paramédical (psychologues diététiciens, assistants sociaux) intervient auprès du patient greffé pour préparer son retour au domicile.

Ces missions sont financées via la première composante du FAG à hauteur de 36 731 €³³ par tranches de 10 transplantations de rein réalisées l'année « n-1 » soit un montant de 3 673,10 € par receveur.

Le FAG finance également le typage HLA de la file active des patients candidats à la greffe pour l'inscription en liste nationale d'attente et pour le maintien en liste pendant une année, à hauteur de 9 412 € pour 10 patients.

Les patients restant inscrits en moyenne 1,7 ans sur liste d'attente (2013e) le montant retenu par receveur est de 1 600,04 €³⁴.

Enfin, en 2012, 132 greffons rénaux ont été perfusés³⁵ au moment du prélèvement, permettant ainsi leur réhabilitation pour une meilleure performance de la transplantation. Les machines à perfusion et les consommables sont également financés par le FAG pour un montant de 8 814 € pour trois utilisations de machines permettant la perfusion de deux greffons rénaux.

En 2013, 237 978 € ont ainsi été alloués au titre de l'activité de perfusion en 2012³⁶, soit : 1 802,86 €³⁷ par receveur greffé.

³³ Ce montant correspond au FAG 2012 qui n'intégrait pas, contrairement au forfait de 2013, les missions d'études cliniques qui sont hors champ du périmètre de calcul.

³⁴ $1\,600,04 = (9412/10 \times 1,7)$

³⁵ Selon des recommandations et une procédure validées par le Conseil Médical et scientifique de l'Abm en mars 2012 ; il s'agit des reins prélevés sur des donneurs à critères élargis (définition internationale : donneurs âgés de plus de 60 ans ou entre 50 et 59 ans avec au moins 2 facteurs de risque parmi les suivants : cause de décès par AVC ; antécédent d'HTA ; créatininémie maximum supérieure à 130).

³⁶ Ce montant est destiné à augmenter dans les années à venir, car la réhabilitation et perfusion des greffons issus de donneurs à critères élargis est la règle. L'année 2012 marque le début du déploiement de la perfusion en France dans toutes les équipes.

³⁷ $1\,802,86 = 237\,978/132$

Montant total

Le total remboursé à chaque étape est égal au produit du montant unitaire avec le nombre de donneurs ou receveurs. Le montant à ajouter au coût d'une transplantation correspond au total de ces étapes divisé par le nombre de transplantations réalisées.

Dans l'hypothèse 1, où le montant imputable à la recherche et au prélèvement des donneurs pèse sur la transplantation de rein au prorata du nombre total de transplantations réalisées, le montant facturé en sus pour un greffon rénal est de 13 835,44 €. Dans l'hypothèse 2 où la totalité du montant est imputée seulement à la transplantation rénale, il est de 20 050,67€.

L'hypothèse 2, qui impute à la seule transplantation rénale l'ensemble des coûts périphériques, se justifie dans une optique de développement de la transplantation rénale, même si une ou plusieurs transplantations d'autres organes sont réalisées, comme autant de « bénéfices secondaires ». Par ailleurs, dans un contexte de pénurie de donneurs, l'élargissement des critères de sélection (donneurs, de plus en plus âgés³⁸), se traduit par une limitation du prélèvement d'organes autres qu'abdominaux³⁹. C'est cette hypothèse 2 que nous retiendrons dans l'estimation finale du coût d'un greffon à partir d'un donneur cadavérique.

B/ CAS D'UN DONNEUR VIVANT (TABLEAU 5)

Les donneurs vivants d'organe sont intégralement pris en charge par les équipes de transplantation. Du personnel dédié informe le futur donneur sur la démarche du don, organise son bilan clinique, biologique et d'imagerie, puis l'oriente pour réaliser ses démarches administratives lui permettant d'être remboursé de ses dépenses, d'obtenir un arrêt de travail, de déposer son consentement auprès du tribunal de grande instance et d'être reçu par le comité d'experts. Concernant le prélèvement chirurgical du rein, le patient est hospitalisé le jour même de la transplantation pour une durée de 5,45 jours en moyenne (2013f).

1^{ère} étape : coordination, bilan et remboursement des donneurs

Les activités de coordination et de bilan de santé sont financées via le FAG qui intègre également le remboursement des frais des donneurs et, le cas échéant, la compensation salariale si l'indemnité journalière de la sécurité sociale est insuffisante pour compenser la perte de salaire. Une enveloppe de 22 957€ est prévue par tranche de 5 donneurs vivants prélevés, soit 4 591,40 €⁴⁰ pour un donneur.

Le processus de transplantation peut être stoppé pour raison médicale (antécédents de santé, incompatibilité avec le receveur), suite à un changement d'avis du donneur ou, très rarement, suite à un refus du comité donneur vivant. Au global les professionnels estiment que 50% des donneurs vivants volontaires seront finalement prélevés (Lamy et al. 2011).

Le forfait FAG, qui est facturé au prorata du nombre de donneurs prélevés, et donc des donneurs ayant été jusqu'au bout du processus, a été calibré pour intégrer tous les coûts de

³⁸ Parmi les donneurs SME prélevés d'un rein en France en 2012, 48% étaient des donneurs à critères élargis, contre 26% en 2005, soit un quasi doublement en 7 ans.

³⁹ La part des donneurs SME de plus de 65 ans est sensiblement la même chez les receveurs d'un foie (33%) ou d'un rein (30%).

⁴⁰ $4\,591,40 = 22\,957/5$

recherche. Il intègre donc également les charges induites par les donneurs potentiels non prélevés.

2^{ème} : passage devant le comité d'expert

Chaque donneur vivant est reçu par un comité d'experts qui évalue les conditions de la démarche de don et peut s'y opposer. Les 9 comités sur le territoire sont nommés par arrêté du ministre chargé de la santé sur proposition du directeur général de l'Abm. Les membres sont rémunérés par l'Abm sous la forme de vacations forfaitaires versées en contrepartie de leur contribution à la préparation des séances et sont également remboursés de leurs frais. En 2012, le total payé aux experts correspondait à une enveloppe globale de 102 778,00 €⁽⁴¹⁾.

En complément, l'Abm met à disposition du temps de secrétariat pour l'organisation des comités (planning, présence aux réunions) et la gestion des dossiers des donneurs et de renouvellement des membres. Selon une étude interne effectuée en 2011⁴² sur la répartition du temps de travail des secrétaires des Services de Régulation et d'Appui (SRA), le temps consacré à cette mission représente un total de 11% du temps de travail des 22 ETP de secrétariat, soit 2,42 ETP en 2011. Pour un salaire annuel moyen chargé de 47 997,96 €⁽⁴³⁾, le montant total payé pour assurer cette mission support est de : 116 155,06 €.

Le montant moyen par donneur vivant prélevé pour ces deux missions complémentaires est donc de : 613,26 €⁴⁴.

3^{ème} étape : prélèvement chirurgical

Le prélèvement chirurgical est réalisé au cours d'une hospitalisation complète qui donne lieu à la tarification d'un groupe homogène de séjour (GHS), comme tout autre séjour hospitalier. Le tarif appliqué correspond à un GHS de sévérité 1 de la racine de GHM 11C03 « Interventions sur les reins et les uretères et chirurgie majeure de la vessie pour une affection non tumorale » soit : 4 928,28 € en 2013.

4^{ème} étape : maintien en liste d'attente du receveur

Comme dans le cas d'une transplantation à partir d'un donneur décédé, le receveur est inscrit en liste nationale d'attente, période durant laquelle des bilans biologiques à intervalles réguliers sont réalisés.

Les patients restant en moyenne 0,6 an en attente dans le cas d'une greffe à partir de donneur vivant (2013e), le montant retenu par receveur est de 564,72 €⁴⁵.

5^{ème} étape : suivi du donneur vivant

Les donneurs prélevés d'un rein sont suivis par les équipes de transplantation et/ou par leur médecin traitant. Ils doivent bénéficier, en principe, au minimum d'un bilan chaque année jusqu'à leur décès. Ces bilans sont constitués *a minima* d'une consultation de spécialiste et d'examens biologiques tels qu'un dosage de créatinémie et d'une recherche

⁴¹ Source : Direction des Affaires Financières de l'Abm pour l'exercice 2012.

⁴² Analyse de la charge de travail des équipes de secrétariat au sein des SRA du 15 septembre au 15 décembre 2011.

⁴³ Source : Direction des Affaires Financières de l'Abm pour l'exercice 2012.

⁴⁴ $613,26 = (102\,778 + 116\,155,06) / 357$ Il y a eu 357 donneurs vivants prélevés d'un rein en 2012 (2013e).

⁴⁵ $564,72 = 9412 / 10 * 0,6$

de protéinurie (ou micro albuminurie, option retenue pour le calcul) (2013d). Une échographie rénale, pouvant également être réalisée, a été intégrée dans les coûts de suivi.

Comme indiqué dans le tableau 4, ce bilan est facturé en moyenne 88 € en 2013. Ainsi, dans la mesure où la loi de bioéthique impose un suivi annuel tout au long de la vie du donneur, ce tarif se cumule sur le nombre d'années de vie du donneur ; soit 33 années pour une espérance de vie de 81,6 années (DREES 2010) des Français et un âge moyen du don de 48,6 ans (2013e). Soit un suivi qui s'élève au total à 2 904,00 €⁴⁶.

Montant total

Le montant total facturable pour le parcours du donneur vivant prélevé et son suivi est égal au total des cinq étapes ci-dessus. Rappelons, que l'étape 1 de coordination et le bilan post prélèvement sont facturés pour chaque transplantation réalisée, donc pour chaque donneur prélevé, et que les charges imputables aux donneurs non prélevés (50%) sont incluses dans le montant du forfait. Les montants facturés en sus pour un greffon rénal à partir d'un donneur vivant s'élèvent donc à 13 601,66 €.

E. DISCUSSION

Cette étude a permis de déterminer le montant moyen payé par l'assurance maladie pour financer les étapes préliminaires et périphériques à une transplantation de rein. Le résultat final se situe dans une fourchette allant de 13 600 à 20 100 € selon le type de donneur considéré.

Cette analyse a été réalisée du point de vue du financeur de soin public ; elle se base sur les montants remboursés par l'assurance maladie et non sur les coûts réellement observables dans les établissements de santé. C'est cette même méthode qui avait été utilisée par la CNAMTS pour évaluer le coût de la première année post transplantation et le coût annuel de prise en charge d'un patient porteur d'un greffon fonctionnel [10]. Elle permet une mesure de l'ensemble des charges imputables à la recherche d'un greffon et au suivi des donneurs en France. Ces étapes, indispensables à la transplantation rénale, sont en effet rarement prises en compte dans les études de coûts de la littérature scientifique qui se focalisent sur les charges imputables à l'épisode de transplantation et au suivi du receveur (Blotiere et al. 2010; Kaminota 2001; Kerr et al. 2012; Niakas and Kontodimopoulos 2009). Plusieurs études pointent la difficulté d'appréhender le coût des étapes préalables à la transplantation (Haller et al. 2011b). Dans l'étude canadienne de 2011 [23], où sont intégrés les coûts de réanimation, de prélèvement chirurgical et de bilan pré don, les résultats sont en moyenne de 20 988 CAD\$ (15 100€) pour un donneur vivant et de 37 198 CAD\$ (26 765€) pour un donneur décédé, soit des montants supérieurs à nos résultats bien que ni les coûts de coordination pour la recherche de donneurs ni le suivi des donneurs vivants n'aient été intégrés.

Dans notre étude, les moyens dédiés aux étapes péri-transplantation égalisent voire dépassent le prix de remboursement d'une transplantation de rein elle-même. En 2013, le séjour hospitalier de transplantation rénale était facturé entre 11 520,85 € et 31 850,91 €⁴⁷ selon le niveau de sévérité de la prise en charge ; dans 60% des cas le

⁴⁶ 2 904 = 33*88

⁴⁷ Voir les tarifs GHS de la racine GHM 27C06 dans l'arrêté tarifaire du 22 février 2013.

séjour de transplantation est classé en niveau 2 de sévérité, soit une facturation de 14 458,65 €. Les ressources à mobiliser pour rechercher un donneur compatible, le prélever et réaliser toutes les étapes préalables à une transplantation (y compris le suivi pour le donneur vivant) sont donc du même ordre de grandeur que celles mobilisées pour la transplantation elle-même.

L'écart maximum entre les deux techniques de transplantation (à partir d'un donneur vivant ou décédé) est de 6 000 € ce qui ne paraît pas décisif au regard du coût total d'une transplantation incluant les années de suivi (Blotiere et al. 2010) et au regard des avantages cliniques de la transplantation rénale par rapport aux techniques de dialyse, sans évoquer ici la qualité de vie des patients.

Cette étude apporte par ailleurs un éclairage économique sur la transplantation rénale à partir d'un donneur vivant, identifiée comme un des leviers d'augmentation de la transplantation dans la prise en charge de l'IRCT (2013b) et présentée comme une priorité par les autorités de santé⁴⁸.

Les limites de cette étude doivent cependant être considérées. Certains actes non couverts par les forfaits et facturables par les établissements comme le bilan préopératoire d'un receveur finalement non greffé n'ont pu être intégrés faute de pouvoir les repérer dans les bases de l'assurance maladie. Par ailleurs, une échographie rénale annuelle a été incorporée dans les coûts du suivi d'un donneur vivant. Il s'agit d'une hypothèse haute car elle n'est pas réalisée chez tous les patients. A l'inverse, d'autres examens non pris en considération dans notre liste, peuvent être réalisés en fonction de l'état clinique et des facteurs de risque du donneur.

En conclusion, la présente étude montre que les coûts périphériques à la transplantation sont importants et doivent être pris en compte dans les évaluations médico-économiques (Steiner and Gert 2000). La transplantation rénale est la stratégie dominante dans le traitement de l'IRCT et son développement est largement souhaité par les associations de patients, les sociétés savantes, et les décideurs en santé, y compris les financeurs. La présente étude fournit des éléments pour mesurer l'impact économique des différents types de donneurs et faciliter l'analyse des conséquences budgétaires à attendre de la mise en œuvre des axes de développement de la transplantation rénale. Les résultats de cette étude ont été utilisés dans une évaluation médico-économique des stratégies de prise en charge des patients en IRCT qui intègrent également les coûts des receveurs et des patients dialysés.

⁴⁸ Dans l'instruction DGOS du 12 juillet 2013 relative aux schémas interrégionaux d'organisation des soins des activités de greffes d'organes et de greffes de cellules souches hématopoïétiques, l'un des objectifs est, à l'horizon 2018, que 20% des greffes rénales d'une inter-région donnée soit réalisée à partir de donneur vivant.

TABEAU 18 : MONTANTS DES PRELEVEMENTS FACTURES EN 2012

Forfaits PO de prélèvement		Tarifs 2012 (en €)	Nombre de forfaits PO 2012	Montants facturés en 2012 (en €)
PO 1	Prélèvements du ou des reins et/ou du foie	7 332,86	863	6 328 258,18
PO 2	Prélèvements du ou des reins, du foie, du cœur, du pancréas, du ou des poumons et/ou de l'intestin, ou prélèvement d'au moins 7 organes	10 320,85	73	753 422,05
PO 3	Autres prélèvements d'organes	8 486,37	583	4 947 553,71
PO 4	Prélèvements d'organes sur cœur arrêté	11 257,81	66	743 015,46
total			1 585	
PO 5	Prélèvement de rein(s)	404,74	1 314	531 828,36
PO 6	Prélèvement du foie	404,74	1 072	433 881,28
PO 7	Prélèvement de poumon(s)	516,04	268	138 298,72
PO 8	Prélèvement de cœur ou du bloc « cœur poumon »	485,69	449	218 074,81
PO 9	Prélèvement de pancréas	607,11	179	108 672,69
PO A	Prélèvement et mise sous machine à perfusion des deux reins	808,00	47	37 976,00
Total facturé (en €)				14 240 981,26
Montant facturé moyen par prélèvement				8 984,85

Source : données PMSI 2012

TABEAU 19 : ETAPES LIEES AU DONNEUR DECEDE (SME ET DDAC)

					Hypothèse 1	Hypothèse 2
Etapas		Montants par donneur [a]	Nb de donneurs multi-organes [b]	Montant total de l'étape [c=a * b]	Quote-part pour la greffe rénale [d=c * f/[f+g]]	Montant total pour la greffe rénale [e=c]
1	Coordination du prélèvement sur donneurs décédés multi-organes	6 450,85	3 420	22 061 907,86	12 731 302,77	22 061 907,86
2	Réanimation	814,00	3 301	2 687 014,00	1 550 599,75	2 687 014,00
3	Prélèvement chirurgical et bilan biologique	8 984,85	1 642	14 753 117,49	8 513 606,66	14 753 117,49

Hypothèse 1 : ventilation du coût des étapes liées aux donneurs décédés sur les greffes rénales et d'autres organes

Hypothèse 2 : ventilation du coût des étapes liées aux donneurs décédés sur les greffes rénales seules

TABEAU 20 : ETAPES LIEES A LA TRANSPLANTATION DU POINT DE VUE DU RECEVEUR

RECEVEUR						
Etapas		Montants par receveur [e]	Nb de receveurs greffés d'un rein [f]	Nb de receveurs greffés d'autres organes [g]	Montant pour la greffe rénale [h=e*f]	
4	Coordination de la greffe et post greffe (donneur décédés uniquement)	3 673,10	2 688	1 970,00	9 873 292,80	
	Maintien en liste d'attente du receveur	1 600,04	2 688	1 970,00	4 300 907,52	
	Perfusion de reins	1 802,86	122		219 949,36	
Total des étapes pour les 2688 greffes rénales --> Total pour un rein greffé -->					hypothèse 1	hypothèse 2
					37 189 659	53 896 189
					13 835,44	20 050,67

Source : Abm

TABLEAU 21 : TOTAL FACTURABLE POUR LE BILAN ANNUEL D'UN DONNEUR VIVANT DE REIN

Référence acte		Montant 2013
		(en €)
CS	Consultation de spécialiste	23,00
9070	Prélèvements par ponction veineuse directe (TB 1,5)	3,78
592	Dosage de la créatininémie (B7)	1,89
1133	Microalbuminurie (B15)	4,05
JAQM003	Échographie transcutanée unilatérale ou bilatérale du rein	55,28
Total pour un bilan -->		88,00

Sources : CCAM : <http://www.ameli.fr/accueil-de-la-ccam/telechargement/index.php>

Biologie : http://www.codage.ext.cnamts.fr/f_mediam/fo/nabm/DOC.pdf

Tarifs : <http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/directeurs-de-laboratoires-d-analyses-medicales/votre-convention/les-tarifs-conventionnels.php>

TABLEAU 22 : TOTAL DES ETAPES POUR UN DONNEUR VIVANT

Etapas		Montant pour un donneur vivant prélevé
1	Coordination, bilan et remboursement des donneurs	4 591,40
2	Comité d'experts	613,26
3	Prélèvement chirurgical	4 928,28
4	Maintien en liste d'attente	564,72
5	Suivi du donneur vivant	2 904,00
Total -->		13 601,66