

**THESE**  
**pour le**  
**DIPLOME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

par

**Delphine AUDUREAU**

*Présentée et soutenue publiquement le 15 décembre 2011*

**Enjeux économiques et choix stratégiques  
dans l'utilisation de thérapies innovantes à l'hôpital**

*Application au traitement de l'hépatocarcinome  
par chimio-embolisation*

**Président de jury :** **M. Alain PINEAU**, Professeur de Toxicologie, Doyen de la  
Faculté de Pharmacie de Nantes

**Directeur de thèse :** **M. Gaël GRIMANDI**, Pharmacien hospitalier CHU de Nantes,  
Professeur à la Faculté de Pharmacie de Nantes

**Membres du jury :** **M. Benoît LEFRANC**, Pharmacien hospitalier CHU de La  
Rochelle  
**Dr Christophe PERRET**, Praticien hospitalier CHU de Nantes  
**Dr Romain GUILLE**, Praticien hospitalier CHU de Nantes  
**Mme Muriel GRANGER**, Pharmacien industriel BOSTON  
SCIENTIFIC SAS 14, place Georges Pompidou 78180  
Montigny le Bretonneux

# ABBREVIATIONS

A.M.C.	Analyse de Minimisation des Coûts
A.R.S.	Agence Régionale de Santé
C.H.C.	Carcinome Hépato-Cellulaire ou hépatocarcinome
C.M.A.	Comorbidité ou Complication Majeure Associée
D.I.M.	Département d'Information Médicale
D.M.	Dispositif Médical
D.M.I.	Dispositif Médical Implantable
E.A.S.L.	European Association for the Study of the Liver
E.N.C.C.	Etude Nationale des Coûts à méthodologie Commune
G.H.M.	Groupe Homogène de Malades
G.H.S.	Groupe Homogène de Séjour
I.N.Ca.	Institut National de lutte contre le Cancer
M.C.O.	Médecine Chirurgie Obstétrique
O.M.S.	Organisation Mondiale pour la Santé
P.M.S.I.	Programme de Médicalisation du Système d'Information
R.F.	Radio-Fréquence
S.S.P.I.	Salle de Surveillance Post Interventionnelle
T.A.C.E.	Trans-ArterialChemo-Embolization ou Chimio-Embolisation Trans-Artérielle
U.P.C.O.	Unité de Pharmacie Clinique et Oncologique

# TABLE DES MATIERES

<b>ABREVIATIONS</b> .....	<b>1</b>
<b>TABLE DES MATIERES</b> .....	<b>2</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	<b>5</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	<b>7</b>
<b>INTRODUCTION GENERALE</b> .....	<b>8</b>
<b>PARTIE 1 : POSITION DES ETABLISSEMENTS DE SANTE FACE AUX ENJEUX ECONOMIQUES ET AUX ENJEUX DE SANTE PUBLIQUE</b> .....	<b>10</b>
1. ENJEUX ECONOMIQUES EN SANTE.....	11
1.1 <i>Contexte financier régissant les établissements de santé en France</i> .....	11
1.1.1. De la Dotation globale (DG) et des forfaits de prestation à la Tarification à l'activité (T2A) .....	11
1.1.2. Organisation du financement de l'hôpital .....	12
1.1.3. Part de la T2A tarifée au séjour .....	13
1.1.3.1. Le Programme de Médicalisation du Système d'Information .....	13
1.1.3.2. Les GHM .....	14
1.1.3.3. L'Etude Nationale des Coûts à méthodologie Commune (ENCC).....	16
1.1.3.4. Les GHS et leurs tarifs .....	17
1.1.3.5. Schéma de construction des GHM et GHS .....	18
1.1.4. Part de la T2A non tarifée au séjour .....	18
1.1.4.1. Les médicaments et dispositifs médicaux innovants et coûteux.....	18
1.1.4.2. Les MIGAC .....	19
1.2. <i>Evaluation économique en santé</i> .....	19
1.2.1. Les différentes analyses médico-économiques .....	19
1.2.1.1. Analyse de minimisation des coûts (AMC).....	19
1.2.1.2. Analyse coût-efficacité (ACE) .....	20
1.2.1.3. Analyse coût-utilité (ACU) .....	20
1.2.1.4. Analyse coût-bénéfice (ACB) .....	20
1.2.2. Les coûts .....	21
1.2.2.1. Coûts directs médicaux .....	21
1.2.2.2. Coûts directs non médicaux .....	21
1.2.2.3. Coûts indirects.....	21
1.2.2.4. Coûts intangibles.....	21
1.2.3. Détermination des coûts directs médicaux.....	22
1.2.3.1. Le « microcosting ».....	22
1.2.3.2. Méthode de l'ENCC réajustée.....	22

1.2.3.3.	Méthode utilisant les GHS .....	22
2.	L'HEPATOCARCINOME, UN ENJEU DE SANTE PUBLIQUE .....	23
2.1.	Généralités .....	23
2.2.	Définition de l'hépatocarcinome.....	23
2.3.	Epidémiologie .....	24
2.4.	Physiopathologie - Etiologie.....	25
2.4.1.	En absence de cirrhose.....	25
2.4.2.	En présence de cirrhose .....	26
2.5.	Présentation clinique et circonstances de découverte.....	27
2.6.	Dépistage .....	27
2.6.1.	Echographie.....	27
2.6.2.	Alpha-fœtoprotéine (AFP).....	27
2.6.3.	Critères de surveillance d'une cirrhose, AASLD, 2005.....	28
2.7.	Diagnostic .....	28
2.7.1.	Histologique ou Cytologique.....	28
2.7.2.	Non invasif .....	28
2.7.3.	Classification pronostique.....	30
2.7.3.1.	Facteurs pronostiques.....	30
2.7.3.2.	Classification TNM.....	31
2.7.3.3.	Classification pronostique du Barcelona Clinic Liver Cancer Group (BCLC).....	31
3.	DIFFERENTES OPTIONS THERAPEUTIQUES EN FONCTION DU STADE DU CHC .....	33
3.1.	Algorithme de traitement selon le BCLC.....	33
3.1.1.	Stade précoce : traitements curatifs .....	34
3.1.1.1.	Hépatectomie totale avec transplantation hépatique.....	34
3.1.1.2.	Résection.....	34
3.1.1.3.	Traitements percutanés.....	34
3.1.2.	Stade avancé .....	35
3.1.2.1.	Hormonothérapie .....	35
3.1.2.2.	Chimiothérapie.....	35
3.1.3.	Stade intermédiaire : chimio-embolisation .....	35
3.1.3.1.	Evolution des agents d'embolisation.....	36
3.1.3.2.	Techniques de chimio-embolisation actuelles.....	37
3.1.3.3.	Déroulement et suite de l'intervention .....	42

## **PARTIE 2 : ANALYSE D'ÉVALUATION DES COÛTS, UNE AIDE AUX CHOIX STRATÉGIQUES 46**

1.	INTRODUCTION .....	47
1.1.	Problématique de l'utilisation de thérapies innovantes, coûteuses à l'hôpital.....	47
1.2.	Justification du type d'étude retenu .....	47
1.3.	Objectif de l'étude .....	48
2.	MATÉRIEL ET MÉTHODE .....	48
2.1.	Population.....	48
2.1.1.1.	Critères d'inclusion .....	48
2.1.1.2.	Critères d'exclusion .....	48
2.1.1.3.	Sélection.....	48

2.2.	<i>Point de vue, perspective</i> .....	49
2.3.	<i>Horizon temporel</i> .....	49
2.4.	<i>Mesure des coûts</i> .....	49
2.4.1.	Calcul des coûts GHM de l'établissement .....	49
2.4.2.	Calcul des remboursements GHS .....	50
2.4.3.	Calcul des coûts des consommables .....	50
3.	RESULTATS.....	50
3.1.	<i>Population</i> .....	50
3.2.	<i>Résultats de durée d'hospitalisation</i> .....	51
3.3.	<i>Résultats des coûts</i> .....	52
3.3.1.	Description des GHM .....	52
3.3.2.	Description des consommables.....	52
3.4.	<i>Analyse de minimisation des coûts</i> .....	53
3.4.1.	Coût total séjour.....	53
3.4.2.	Coûts variables : « DMI ».....	53
3.4.3.	Coûts variables : « Autres consommables » .....	55
3.5.	<i>Etude de rentabilité</i> .....	55
3.5.1.	Rentabilité théorique.....	56
3.5.2.	Rentabilité réelle.....	58
<b>PARTIE 3 : DISCUSSION</b> .....		<b>60</b>
1.	INTERPRETATION DES RESULTATS .....	61
1.1.	<i>Discussion de l'analyse de minimisation des coûts</i> .....	61
1.2.	<i>Discussion de la rentabilité</i> .....	61
1.2.1.	Point mort de rentabilité .....	62
1.2.2.	Ajustement du tarif GHS pour le GHM 07M061.....	63
1.2.3.	Ratio d'intervention lipiodol / DC Bead <sup>TM</sup> .....	63
2.	LIMITES DE L'ETUDE.....	64
3.	CONCLUSION ET PERSPECTIVES POUR UNE RATIONALISATION DES DEPENSES.....	64
<b>CONCLUSION</b> .....		<b>66</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....		<b>67</b>
<b>ANNEXES</b> .....		<b>70</b>

# LISTE DES FIGURES

Figure 1 : La tarification des établissements de santé.....	13
Figure 2 : Décomposition du GHM 07M064 selon le principe de classification des GHM. ...	16
Figure 3 : Principaux axes de découpage d'un GHM, selon l'ENCC. ....	17
Figure 4 : Schéma de construction des GHM et GHS à partir des éléments descriptifs du séjour .....	18
Figure 5 : Segmentation hépatique de Couinaud .....	23
Figure 6 : Estimation du nombre de nouveaux cas de cancer du foie et du nombre de décès, et classement par rang du cancer du foie par rapport aux autres cancers, par niveau de développement économique[9]. ....	24
Figure 7 : Histoire naturelle du carcinome hépato-cellulaire [15]. ....	26
Figure 8 : CHC. TDM au temps artériel précoce .....	29
Figure 9 : CHC. TDM au temps portal tardif.....	29
Figure 10 : Stades du CHC et stratégies thérapeutiques correspondantes selon le Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)[21] .....	33
Figure 11 : Schéma de principe pour l'obtention de l'émulsion lipiodol-doxorubicine .....	38
Figure 12 : Molécule de doxorubicine, cytostatique de la famille des anthracyclines agissant comme agent intercalant.....	40
Figure 13 : Interaction ionique entre les groupements sulfate du polymère constituant les microsphères, et la doxorubicine.....	40
Figure 14 : Appareil de radiographie interventionnelle .....	42
Figure 15 : Abord vasculaire par voie fémorale permettant l'introduction du cathéter.....	42
Figure 16 : Passage artériel du cathéter jusqu'à l'artère hépatique et injection intra-hépatique de l'agent embolisant.....	43
Figure 17 : Injection d'agents embolisants dans le flux sanguin à proximité de la tumeur .....	43
Figure 18 : Répartition du nombre d'interventions en fonction de la durée de séjour et du type d'embolisation.....	51
Figure 19 : Part des dépenses liées aux consommables et aux DMI dans une chimio-embolisation avec DC Bead <sup>TM</sup> par rapport aux autres dépenses liées au séjour ...	54
Figure 20 : Part des dépenses liées aux consommables et aux DMI dans une chimio-embolisation avec lipiodol par rapport aux autres dépenses liées au séjour. ....	54
Figure 21 : Rentabilités théoriques par type d'embolisation et par GHM.....	56

Figure 22 : Histogramme montrant la répartition des interventions par tranche de rentabilité théorique et par type d'embolisation.....	57
Figure 23 : Rentabilités réelles par type d'embolisation et par GHM .....	58
Figure 24 : Répartition des interventions par tranche de rentabilité réelle et par type d'embolisation.....	59

# LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Catégories Majeures de Diagnostic.....	15
Tableau 2 : Actes classants.....	15
Tableau 3 : Indice de performance OMS .....	30
Tableau 4 : Score de Child-Pugh.....	30
Tableau 5 : Classification TNM (2002) .....	31
Tableau 6 : Classification pronostique du BCLC.....	32
Tableau 7 : Particules non chargeables, pour embolisation .....	39
Tableau 8 : Particules chargeables, pour chimio-embolisation.....	41
Tableau 9 : Nombre d'interventions par type d'embolisation et par GHM .....	49
Tableau 10 : Répartition des sexes, sex-ratio et moyenne d'âge parmi les 63 interventions étudiées .....	50
Tableau 11 : Moyenne des durées de séjour par GHM et par type d'embolisation.....	51
Tableau 12 : Liste des GHM associés aux tarifs GHS 2010 et aux bornes hautes et basses, extrait du JO du 28 février 2010.....	52
Tableau 13 : Description des consommables utilisés en fonction du type d'embolisation, P.U.H.T. extraits du tableau des marchés du CHU de Nantes. ....	52
Tableau 14 : Coûts moyens des séjours par GHM et par type d'embolisation.....	53
Tableau 15 : Moyenne de coûts des DMI pour chaque type d'embolisation.....	53
Tableau 16 : Moyenne des coûts des autres consommables pour chaque type d'embolisation	55
Tableau 17 : Nombre d'intervention ayant une rentabilité réelle positive ou négative par type d'embolisation et par GHM .....	59
Tableau 18 : Moyenne des rentabilités théoriques par type d'embolisation, détaillé par GHM .....	63

# INTRODUCTION GENERALE

L' **hépatocarcinome** encore appelé **carcinome hépatocellulaire**(CHC), est placé au cinquième rang des cancers les plus fréquents chez l'homme et est la seconde cause de décès par cancer dans le monde, expliquant ainsi qu'il soit devenu un réel enjeu de santé publique. Le développement longtemps asymptotique a pour conséquence un diagnostic tardif, expliquant ainsi que seul un tiers des patients atteints de CHC soient éligibles pour les traitements curatifs [1].

Pour un CHC non résécable, non métastatique **la chimio-embolisation** apparaît alors comme la stratégie thérapeutique la plus adaptée. Grâce aux progrès dans le domaine de la chimio-embolisation, les médecins ont tendance à ne plus parler de thérapie palliative, et espèrent la considérer comme une thérapie curative. Actuellement, deux techniques sont principalement utilisées dans le traitement du CHC en radiologie interventionnelle. La chimio-embolisation « lipiodolée », technique de référence, qui consiste en l'injection intra-hépatique de la chimiothérapie suivie d'une embolisation à l'aide d'agents synthétiques résorbables. Et la technique alternative, qui utilise des microsphères non résorbables chargées d'anticancéreux (DC Bead™, BiocompatiblesUK Ltd.). Celles-ci se définissent comme un dispositif médical, au sens de la Directive 93/42/CEE.

Depuis la réforme du **financement hospitalier** en 2004, les établissements de santé fonctionnent avec des recettes liées aux séjours (tarifs des GHS). En parallèle de cette rémunération, et pour permettre l'accès aux médicaments et dispositifs médicaux innovants et onéreux, une liste des produits remboursables « en sus » a été mise en place. Cependant, devant la rapidité des évolutions technologiques, tous ne peuvent y être inscrits. C'est le cas de ces microsphères chargeables, dispositif médical innovant mais onéreux.

Les études **médico-économiques** apparaissent alors à la frontière entre les utilisateurs (médecins) et les décideurs. Elles permettent à partir de critères cliniques et économiques propres à un établissement, d'optimiser les recettes et les dépenses afin d'allouer au mieux les ressources. A l'heure actuelle, et particulièrement en cancérologie où les dépenses de santé sont parfois lourdes, les établissements de santé doivent faire face à des choix stratégiques,

pour lesquels les études médico-économiques apparaissent comme un outil nécessaire et essentiel.

L'objectif de cette présente étude est de comparer médico-économiquement deux techniques de chimio-embolisation, l'une, de référence, utilisant des dispositifs peu coûteux et l'autre, innovante, nécessitant d'autres dispositifs, afin d'en déterminer la plus efficiente, et de discuter leur utilisation.

# PARTIE 1

## POSITION DES ETABLISSEMENTS DE SANTE FACE AUX ENJEUX ECONOMIQUES ET AUX ENJEUX DE SANTE PUBLIQUE

## **1. Enjeux économiques en santé**

Le contexte économique et organisationnel du système de santé en France a été profondément modifié en 2004 avec la réforme du financement hospitalier. L'un des objectifs de cette loi est de rationaliser et de mieux contrôler les dépenses de santé à l'hôpital. Un système de tarification à l'activité (TAA ou T2A) a alors été mis en place.

Par ailleurs, les progrès et les évolutions technologiques ne cessent de mettre à notre disposition des thérapies certes innovantes mais coûteuses et la question se pose pour les établissements de santé de financer ces derniers.

### **1.1 Contexte financier régissant les établissements de santé en France**

Le principe de la T2A consiste à financer les établissements de santé en fonction de leur activité (nature des actes et volume de ceux-ci). L'avantage de ce système est qu'il pousse à l'efficacité tout en ayant une parfaite transparence dans le financement des soins.

#### **1.1.1. De la Dotation globale (DG) et des forfaits de prestation à la Tarification à l'activité (T2A)**

Les modes de financement antérieurs étaient dépendants du statut juridique de l'établissement de santé. Ainsi les établissements publics et privés à but non lucratif, fonctionnaient avec une enveloppe annuelle : la dotation globale. Celle-ci était modulée d'une année sur l'autre par un taux directeur de croissance des dépenses hospitalières. Les établissements privés à but lucratif quant à eux facturaient à l'Assurance Maladie leurs prestations sous forme de tarifs. La rémunération était fonction de l'activité pour l'établissement, et des actes pour les professionnels de santé. Les tarifs, négociés avec les Agences Régionales de l'Hospitalisation (ARH), pouvaient varier géographiquement. La régulation du financement était encadrée par des objectifs quantifiés nationaux (OQN).

Ces disparités entraînaient un contrôle difficile et une impossibilité de comparaison intra- et intersectorielle des coûts. La réforme du financement des établissements de santé a donc eu pour vocation d'assurer l'équité de financement au sein des établissements privés à but lucratif, et de permettre une convergence intersectorielle qui permette de comparer et financer de manière équitable les secteurs privés et publics.

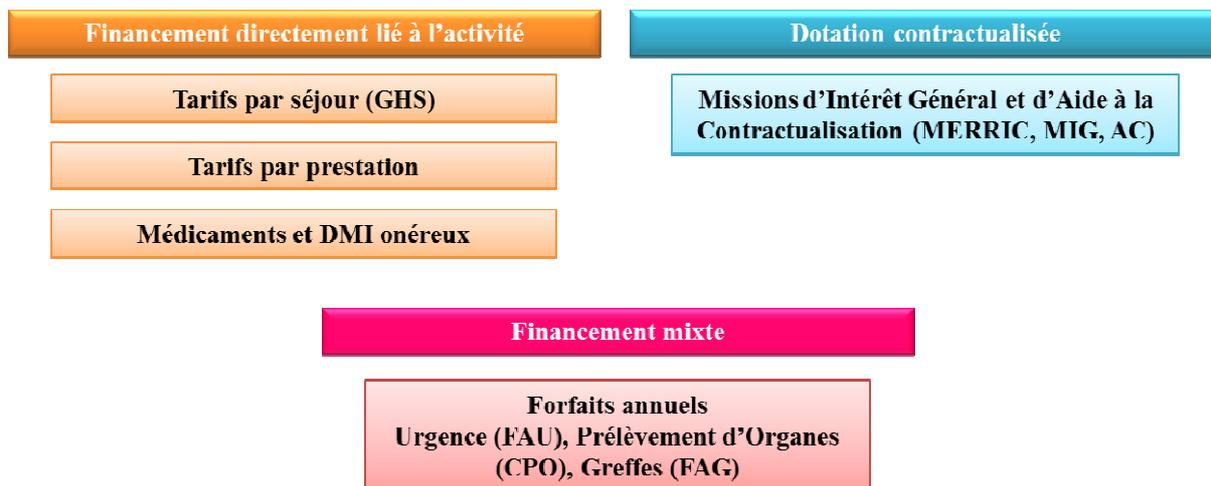
Ainsi depuis 2005, l'activité de court séjour (Médecine, Chirurgie, Obstétrique) des hôpitaux publics et privés est financée par la tarification à l'activité (T2A). Cette nouvelle tarification a pour but de fonder le financement des établissements en fonction de leur activité, celle-ci étant décrite par Groupe homogène de séjours (GHS). Elle couvre 100 % de l'activité des établissements privés depuis 2005, tandis qu'elle a été appliquée de manière progressive dans le secteur public pour couvrir 100 % de l'activité de court séjour des établissements publics en 2008[2].

### **1.1.2. Organisation du financement de l'hôpital**

Les centres hospitaliers regroupent plusieurs types d'activités :

- Les prestations hospitalières ou séjours :
  - o Courts séjours : MCO, odontologie
  - o Hospitalisation à Domicile (HAD)
  - o Longs séjours : Soins de Suite et de Réadaptation (SSR), Etablissement d'Hébergement des Personnes Agées Dépendantes (EHPAD), Unité de Soins Longue Durée (USLD).
  
- Les missions d'intérêt général et d'aide à la contractualisation (MIGAC) :
  - o Missions d'enseignement et de recherche, de référence et d'innovation (MERRI)
  - o Autres Missions d'Intérêt Général (MIG) : Service d'Aide Médicale Urgente (SMUR), permanence d'accès aux soins, recherche médicale et innovation, activités innovantes et expérimentales, etc.
  - o Les aides à la contractualisation (AC) : missions de réorganisation et de modernisation dans le cadre des schémas régionaux d'organisation des soins (SROS).

Dès lors que les activités sont quantifiables, il s'agit de la part tarifée de la T2A. Parfois, les activités sont difficilement quantifiables, c'est la part non tarifée de la T2A, composée des MIGAC et du financement en sus des médicaments et dispositifs médicaux onéreux.



**Figure 1 : La tarification des établissements de santé**  
<http://www.rhumatologie.asso.fr/03-Services/nomenclature/0A-CCAM-valorisation-2.asp>

### 1.1.3. Part de la T2A tarifée au séjour

#### 1.1.3.1. Le Programme de Médicalisation du Système d'Information

Instauré en 1989, le Programme de Médicalisation du Système d'Information (PMSI) a pour objectif de recueillir des informations sur les séjours des patients, afin de valoriser les activités et de comparer les coûts. Il a permis la création des Groupes Homogènes de Malades (GHM). Puis, l'Etude Nationale des Coûts à Méthodologie Commune (ENCC) a permis de déterminer les coûts d'hospitalisation et enfin les tarifs de remboursement par Groupe Homogène de Séjour (GHS).

##### 1.1.3.1.1. *Le Résumé d'Unité Médicale*

Le Résumé d'Unité Médicale (RUM) contient toutes les informations relatives au patient lors de son passage dans une unité médicale (UM). On y retrouve :

- Les diagnostics : codés à l'aide de la CIM-10 (Classification Internationale des Maladies, 10<sup>ème</sup> révision) ou ICD-10 (International Classification of Diseases, 10th revision) de l'Organisation Mondiale de la Santé [3] :
  - o Diagnostic Principal (DP) : problème de santé qui a motivé l'admission du patient dans l'UM déterminé à la sortie de l'UM

- Diagnostic Relié (DR) : diagnostic (pathologie chronique ou permanente) permettant d'éclairer le contexte pathologique
- Diagnostic Associés (DAS) : pathologies actives, significatives, prises en charge au cours du séjour
- Les actes diagnostiques et thérapeutiques (réalisés par des médecins) : codés à l'aide de la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM)[4]
- Les autres informations médicales (exemple : poids de naissance, terme de la grossesse)
- Les informations non médicales : Identification Permanent du Patient (IPP), sexe, date de naissance, mode d'entrée, mode de sortie

#### *1.1.3.1.2. Le Résumé de Sortie Standardisé*

Le Résumé de Sortie Standardisé (RSS) regroupe l'ensemble des RUM du patient à sa sortie de l'hôpital. Si le patient est passé par plusieurs Unités Médicales, le RSS correspond au groupage des différentes informations, si le patient n'a fréquenté qu'une Unité Médicale alors le RSS est l'équivalent du RUM.

#### *1.1.3.2. Les GHM*

Le recueil d'informations par le PMSI a permis de définir des groupes cohérents du point de vue médical et économique, il en résulte les Groupes Homogènes de Malades.

On attribue donc à chaque GHM une description médicale et administrative du séjour. Cette classification a évolué depuis ses débuts en 1986 et en est actuellement à sa onzième version[5].

#### *1.1.3.2.1. Principe de classification des GHM*

Les GHM se constituent d'un code alpha-numérique, avec quatre niveaux de classification.

Le premier niveau de classification est la catégorie majeure de diagnostic (Tableau 1), il y en a 23 correspondants à un système fonctionnel, et 3 correspondants à un diagnostic principal.

**Tableau 1: Catégories Majeures de Diagnostic**

<b>Numéro</b>	<b>Catégories Majeures de Diagnostic</b>
01	Système nerveux
02	Ophthalmologie
03	ORL, Stomatologie
04	Pneumologie
05	Cardiologie
06	Système digestif – Tube digestif
07	Système digestif – Glandes annexes
08	Appareil musculo-squelettique et tissus conjonctifs
09	Dermatologie, Gynécologie (seins)
10	Endocrinologie
11	Uro-néphrologie
12	Appareil génital masculin
13	Appareil génital féminin
14	Obstétrique
15	Néonatalogie
16	Hématologie
17	Oncologie
18	Maladies Infectieuses
19	Psychiatrie
20	Toxicologie
21	Activités inter-spécialités
22	Brûlures
23	Activités inter-spécialités
25	Maladies dues au VIH
26	Traumatismes multiples graves
27	Transplantation d'organes
28	Séances
90	Erreurs et actes inclassables

Le second niveau de classification correspond aux actes classants, acte influant sur la classification du séjour dans un GHM (Tableau 2).

**Tableau 2 : Actes classants**

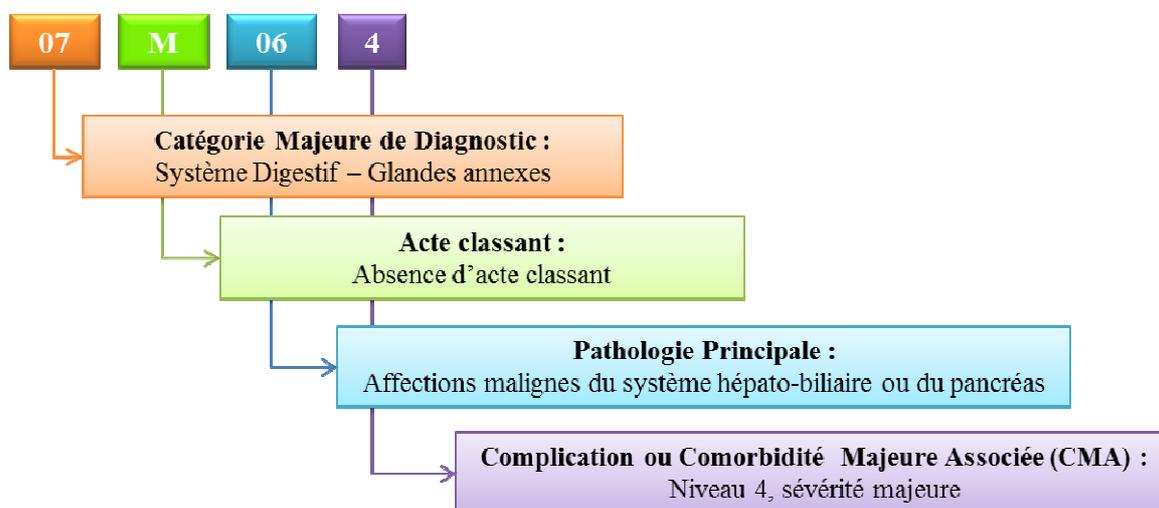
<b>Caractère</b>	<b>Signification</b>
C	Acte classant opératoire (chirurgie)
K	Acte classant non opératoire
M	Absence d'acte classant (médecine)
Z	Groupe indifférencié, avec ou sans acte
H	Erreurs et actes inclassables

En troisième lieu, on retrouve la pathologie principale.

Enfin, le quatrième niveau de classification fait référence aux complications ou aux morbidités associées. Lorsqu'une complication ou morbidité est présente, elle entraîne une augmentation de la durée de séjour. La sévérité est codée de 1 (sans sévérité significative) à 4 (sévérité majeure).

#### 1.1.3.2.2. Exemple de GHM concerné par cette étude

LE GHM « 07M064 » correspond à l'intitulé « Affections malignes du système hépato-biliaire ou du pancréas, niveau 4 ». Voici sa décomposition grâce au principe de classification des GHM (Figure 2).



**Figure 2 : Décomposition du GHM 07M064 selon le principe de classification des GHM.**

#### 1.1.3.3. L'Etude Nationale des Coûts à méthodologie Commune (ENCC)

L'Etude Nationale des Coûts à méthodologie Commune travaille en partenariat avec des établissements de santé volontaires, de tous types et de toutes tailles, afin de réaliser, entre-autre le découpage analytique de leurs dépenses (Figure 3) [6].

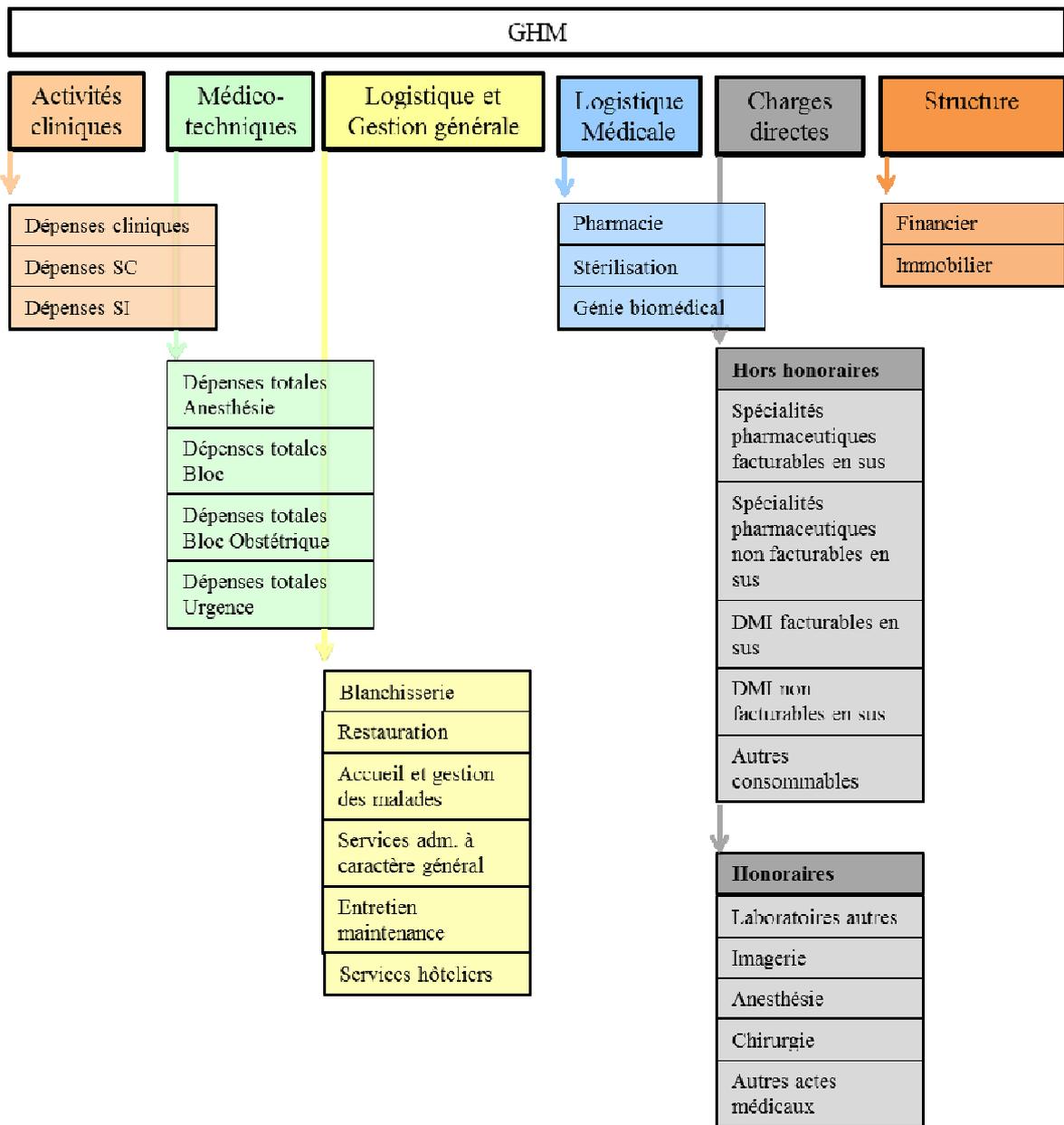


Figure 3 : Principaux axes de découpage d'un GHM, selon l'ENCC.

#### 1.1.3.4. Les GHS et leurs tarifs

A chaque GHM, correspond un Groupe Homogène de Séjour (GHS), pour lequel un tarif est fixé dans un arrêté. Il s'agit dans ce travail de l'arrêté du 27 février 2010 (JO du 28 février) fixant pour l'année 2010 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.

A chaque GHS est associé une borne basse et une borne haute relative à la durée de séjour. Lorsque le séjour est inférieur à la borne basse, le tarif GHS est minoré. Tandis qu'un séjour dépassant la borne haute fait l'objet d'une tarification en supplément.

Reprenons l'exemple du GHM 07M064 codant pour les « Affections malignes du système hépato-biliaire ou du pancréas, niveau 4 », le GHS correspondant est le 2527 et la recette associée pour ce séjour est de 10 035,16€. La durée du séjour doit être comprise entre 10 et 57 jours. Le forfait extrême bas est de 3411,61 €, et le tarif extrême haut est un supplément journalier de 327,33 €.

### 1.1.3.5. Schéma de construction des GHM et GHS

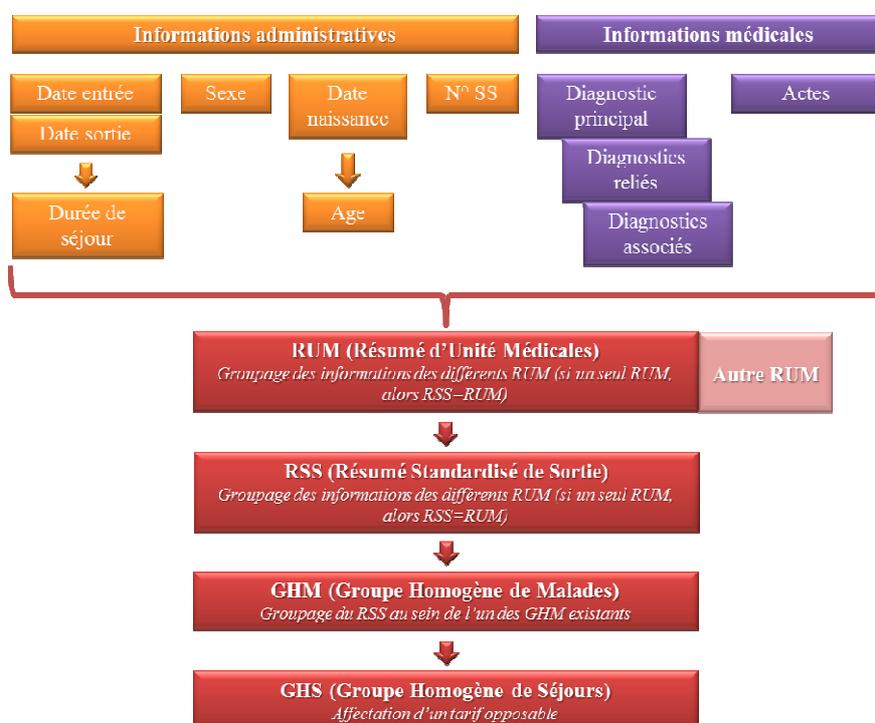


Figure 4 : Schéma de construction des GHM et GHS à partir des éléments descriptifs du séjour

## 1.1.4. Part de la T2A non tarifée au séjour

### 1.1.4.1. Les médicaments et dispositifs médicaux innovants et coûteux

L'évolution technologique et les innovations ont un coût. Bien souvent le tarif du GHS ne permet pas d'englober ces médicaments et dispositifs médicaux onéreux, s'ils sont utilisés non systématiquement. C'est pourquoi il a été créé une liste dite « liste des

médicaments facturables en sus des prestations d'hospitalisation » décrit à l'article L162-22-7 du code de la sécurité sociale.

Le remboursement de ces produits est soumis à la signature d'un Contrat de Bon Usage entre l'ARS et l'établissement de santé.

#### 1.1.4.2. Les MIGAC

Les enveloppes des Missions d'Intérêt Général et d'Aide à la Contractualisation (MIGAC) sont destinées à couvrir les dépenses des missions non finançables à l'activité. Cette dotation MIGAC nationale est fixée par le Parlement dans le cadre de l'ONDAM (Objectif National des Dépenses en Assurance Maladie) dont elle représente plus de 10% des ressources allouées aux établissements de santé soumis à la T2A.

## **1.2. Evaluation économique en santé**

Devant un contexte hospitalier qui tend à l'efficacité, c'est-à-dire à atteindre les objectifs en optimisant les moyens mis à disposition, l'évaluation médico-économique prend tout son intérêt. Il s'agit d'un outil indispensable permettant d'allouer les ressources financières de manière optimale.

L'approche de ces analyses est comparative. Elle permet de confronter deux stratégies thérapeutiques, en général une nouvelle technique et une technique de référence. Ainsi l'objectif est de déterminer la stratégie la plus efficace, celle qui utilise au mieux les ressources financières [7].

### **1.2.1. Les différentes analyses médico-économiques**

#### 1.2.1.1. Analyse de minimisation des coûts (AMC)

L'analyse de minimisation des coûts suppose que les stratégies thérapeutiques à étudier aient des bénéfices équivalents, des efficacités comparables. La connaissance de l'efficacité clinique des options est indispensable pour déterminer la méthodologie. Il n'est pas rare que des études coût-efficacité se transforment en AMC lorsque les conséquences s'avèrent équivalentes.

Dans ce type d'analyse, on recherche, à options équivalentes, celle qui engendre le moins de coûts. Cela mène donc à comparer l'efficacité des deux options pour en déterminer la meilleure.

#### 1.2.1.2. Analyse coût-efficacité (ACE)

L'analyse coût-efficacité étudie les coûts et les conséquences de stratégies thérapeutiques en fonction d'un critère d'efficacité défini. Selon ce critère, les conséquences peuvent s'exprimer de différentes manières : années de vies gagnées, nombre d'effets indésirables évités, nombre de jours sans maladie, etc.

L'option la plus intéressante ne sera pas forcément la moins chère, mais plutôt celle pour laquelle le critère d'efficacité est le plus important. On note, ici, l'importance du choix du critère d'efficacité, qui doit avoir un impact suffisamment important pour justifier une dépense.

#### 1.2.1.3. Analyse coût-utilité (ACU)

Dans ce type d'analyse, les bénéfices sont mesurés par l'utilité plutôt que par l'unité monétaire. L'utilité se définit comme la préférence du patient et/ou des cliniciens par rapport au résultat obtenu. Cette unité prend en compte la qualité de vie, généralement exprimée en « années de vie pondérées par la qualité » ou « QALYs pour QualityAdjusted Life Years ». Les résultats de l'étude s'expriment en année de vie en bonne santé ou en coût par QALY gagnées.

Ce type d'étude est privilégié lorsque la qualité de vie associée à la santé est une dimension importante à prendre en compte. En évaluation économique, elle est généralement complétée d'une analyse coût-efficacité.

#### 1.2.1.4. Analyse coût-bénéfice (ACB)

L'analyse coût-bénéfice mesure les coûts et les conséquences des différentes stratégies thérapeutiques en unité monétaire, tout en appréciant leur performance relative.

## 1.2.2. Les coûts

On distingue plusieurs types de coûts [8] : les coûts directs, indirects, et les coûts intangibles.

### 1.2.2.1. Coûts directs médicaux

Les coûts directs médicaux sont les coûts liés à la consommation de biens ou de ressources au sein d'un service de santé, et directement imputables à la pathologie.

Parmi ceux-ci, on trouve :

- Les coûts d'hospitalisation,
- Les coûts de transport,
- Les coûts de soins de ville.

### 1.2.2.2. Coûts directs non médicaux

Les coûts directs non médicaux se traduisent par l'impact direct qu'à la maladie, les traitements nécessaires sur l'individu et son entourage. Il peut alors s'agir de temps « perdu » (exemples : temps de garde des enfants pendant l'indisponibilité des parents, conjoints, les temps de visite de la famille) ou de dépenses monétaires (exemple : réaménagement du domicile pour faire face à un handicap).

### 1.2.2.3. Coûts indirects

Les coûts indirects se composent :

- Des pertes de production, pertes de productivité,
- Du coût de la vie humaine.

### 1.2.2.4. Coûts intangibles

Les coûts intangibles se définissent par la perte de bien-être du patient et de son entourage, liée à la maladie. Ces éléments ne doivent pas être comptabilisés dans les coûts, mais dans les résultats d'études coût-bénéfices ou dans les études intégrant la notion de qualité de vie.

### **1.2.3. Détermination des coûts directs médicaux**

#### **1.2.3.1. Le « microcosting »**

Il s'agit d'une méthode de comptabilité analytique très précise permettant de déterminer les ressources consommées par chaque patient lors d'une intervention, comme par exemple le temps passé par le chirurgien, le matériel utilisé, les examens de laboratoire, d'imagerie, etc. La détermination du prix des ressources consommées permet de connaître les coûts réels imputables aux différentes stratégies.

#### **1.2.3.2. Méthode de l'ENCC réajustée**

L'utilisation des GHM permet d'estimer les coûts à partir des données du PMSI et de l'ENCC. Les coûts moyens nationaux doivent être retraités pour être applicable à un établissement donné. La répartition des coûts en différents postes de dépenses permet d'obtenir deux types de coûts : les coûts fixes et les coûts variables.

Les coûts fixes sont représentés par les dépenses cliniques, la logistique, la gestion générale, et sont ventilables à la journée, permettant d'obtenir un coût fixe journalier.

Les coûts variables ne dépendent pas de la durée de séjour, il s'agit des dépenses médico-techniques et des charges directes. Quelle que soit la durée du séjour, ces coûts sont fixes.

Ces coûts fixes et variables sont ensuite pondérés en fonction du GHM et de la durée de séjour.

L'avantage de cette méthode est d'avoir une validité externe incontestable.

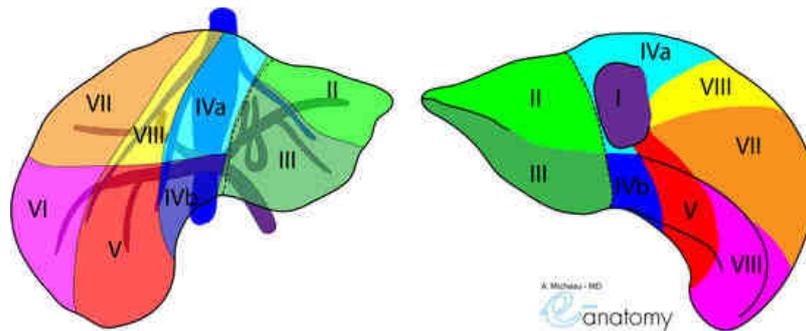
#### **1.2.3.3. Méthode utilisant les GHS**

Les GHS peuvent aussi être utilisés mais uniquement dans le cas où l'on étudie le point de vue de la sécurité sociale car ils ne représentant pas les coûts réels de l'établissement mais le tarif de remboursement.

## 2. L'hépatocarcinome, un enjeu de santé publique

### 2.1. Généralités

Le foie est un organe situé dans l'hypochondre droit. Il est formé de deux lobes et se divise en 8 segments (selon Couinaud, Figure 5). Ceux-ci sont importants car ils vont permettre de situer les métastases et permettent ainsi les hépatectomies droites ou gauches, les segmentectomies, les bi-segmentectomies.



**Figure 5 : Segmentation hépatique de Couinaud**  
<http://www.imaios.com/fr/e-Anatomy>

Le foie assure plusieurs fonctions, faisant de lui un organe vital :

- Fonction biliaire : excrétion de la bile, environ 0,7 L/jour
- Fonction de synthèse et d'homéostasie : métabolisme glucidique, lipidique, protéique, métabolisme des acides aminés, du fer et des vitamines
- Fonction d'épuration et de détoxification : uréogénèse et métabolisation des xénobiotiques

La prise en compte de ces fonctions est primordiale pour le traitement de l'hépatocarcinome par chimio-embolisation notamment, en ne traitant que lobe par lobe, par cures successives. Le lobe hépatique non traité peut ainsi continuer d'assurer pleinement ses fonctions.

### 2.2. Définition de l'hépatocarcinome

Le cancer hépatocellulaire (CHC) est un **cancer primitif du foie**, se développant aux dépens des hépatocytes.

### 2.3. Epidémiologie

Le carcinome hépatocellulaire est le **cinquième cancerle plus fréquent** chez l'homme et la **seconde cause de décès par cancer** dans le monde. Chez la femme, c'est le 7<sup>ème</sup> cancer le plus diagnostiqué et la 6<sup>ème</sup> cause de décès par cancer dans le monde (Figure 6) [9].

On estime à 748 300 le nombre total de nouveaux cas de cancer du foie et à 695 900 le nombre total de décès[9].

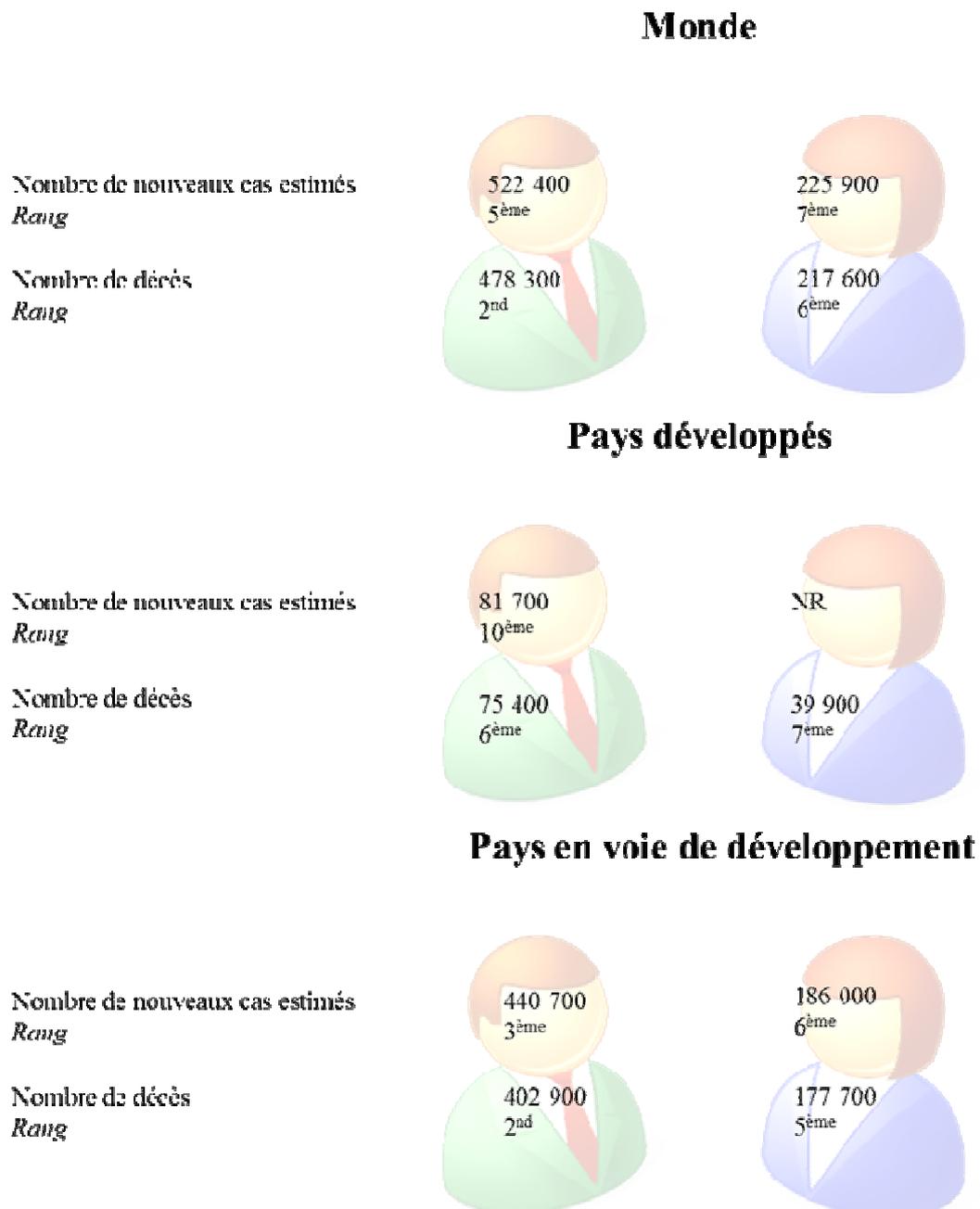


Figure 6 : Estimation du nombre de nouveaux cas de cancer du foie et du nombre de décès, et classement par rang du cancer du foie par rapport aux autres cancers, par niveau de développement économique[9].

Globalement, l'incidence chez l'homme est le double de chez la femme. Les taux les plus élevés de cancer du foie sont retrouvés dans l'Est et le Sud-Est de l'Asie et en Afrique Centrale et Afrique de l'Ouest. Les incidences élevées retrouvées en Asie de l'Est et du Sud-Est et en Afrique Sub-Saharienne reflètent la grande prévalence de l'infection chronique au virus de l'hépatite B (VHB), avec plus de 8% de la population infectée chroniquement dans ces régions. L'infection à HBV compte pour 60% dans les pays en développement contre 23% dans les pays développés ; les pourcentages correspondants pour l'infection à HBC sont de 33% pour les pays en voie de développement et de 20% pour les pays développés. On observe que l'interaction avec l'exposition à l'aflatoxine B1 (AFB) et l'infection chronique au VHB augmente les cas de cancers du foie [10].

Les taux les plus faibles sont retrouvés en Asie Centrale, du Sud et de l'Ouest ainsi qu'en Europe de l'Est et du Nord. Aux Etats-Unis et dans la plupart des pays de l'Ouest à bas risque, la cirrhose alcoolique et éventuellement la stéatose hépatique non alcoolique, associés à l'obésité, sont rendus responsable de la majorité des cancers du foie [10].

Les taux d'incidence de cancer du foie augmentent dans les différentes parties du monde incluant les Etats-Unis et l'Europe Centrale, probablement en lien avec l'augmentation de l'obésité et de l'infection à VHC via les usagers de drogues notamment. Pour contraster avec cette tendance dans les pays dits « à bas risque », les incidences diminuent dans les pays historiquement à « haut risque », cela étant probablement dû au programme de vaccination contre le VHB [10].

## **2.4. Physiopathologie - Etiologie**

On distingue deux situations : la présence et l'absence de cirrhose.

### **2.4.1. En absence de cirrhose**

Le mécanisme carcinogénique peut être induit d'une part par le **virus de l'hépatite C** : intégration du génome viral dans l'hépatocyte suivi de l'expression de la protéine HBx, qui vont être responsable de l'altération génétique [11].

Le second mécanisme carcinogénique est provoqué par l'**aflatoxine B1** via l'induction du gène p53 muté [12]. L'aflatoxine est un flavonoïde produit par *Aspergillus flavus*, *A. parasiticus* et *A. nomius*.

#### 2.4.2. En présence de cirrhose

Le mécanisme carcinogénique semble résulter d'une altération chromosomique lors des phénomènes de nécrose et de régénération hépatique. De plus, il y aurait une défaillance des mécanismes de réparation de l'ADN [13].

Il a pour point de départ un foyer cirrhotique (Figure 7).

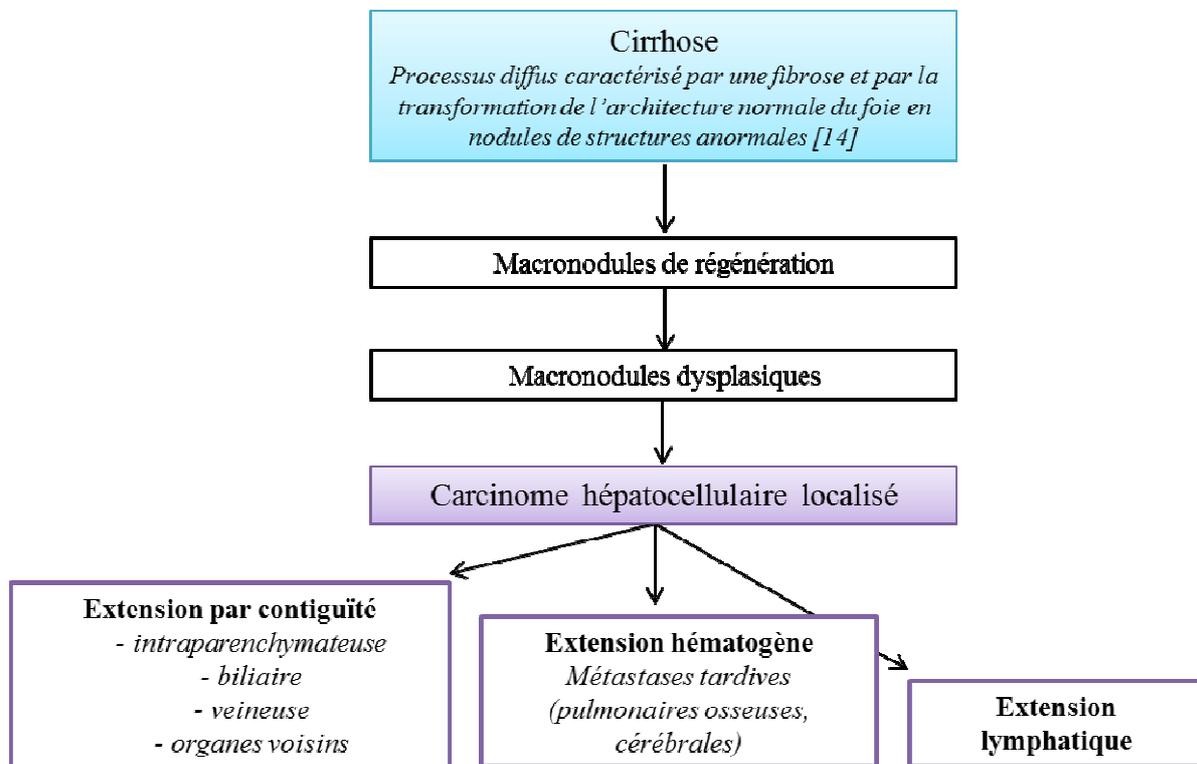


Figure 7 : Histoire naturelle du carcinome hépatocellulaire[15].

Le risque de dégénérescence est plus important pour les cirrhoses post-hépatiques virales, alcooliques, et pour les cirrhoses de surcharge (hémochromatose).

## **2.5. Présentation clinique et circonstances de découverte**

Le CHC reste **longtemps asymptomatique** expliquant ainsi la difficulté de traitement lors d'un **diagnostic tardif**.

Cliniquement, l'hépatocarcinome se présente par l'apparition d'une douleur dans l'hypocondre droit et d'une altération de l'état général (syndrome tumoral hépatique)[13]. Chez ¼ des patients la découverte du CHC est fortuite [16].

## **2.6. Dépistage**

Le CHC est une maladie d'intérêt de santé publique mondial. Par conséquent, les patients atteints de cirrhose, porteurs du VHB ou ayant une maladie métaboliques sont une population à risque défini où le dépistage est vivement recommandé.

### **2.6.1. Echographie**

L'échographie de l'abdomen est le **moyen de dépistage de référence** car peu onéreux et disponible partout dans le monde. La spécificité est plutôt bonne tandis que la sensibilité reste moyenne. Le rythme de surveillance recommandé pour un patient à risque est **tous les 6 mois**[13].

### **2.6.2. Alpha-fœtoprotéine (AFP)**

La valeur de l'AFP étant normale dans 80% des CHC de petite taille, son dosage sérique n'est donc pas un bon marqueur pour être utilisé dans le dépistage : mauvaise sensibilité et mauvaise spécificité et surtout une très faible valeur prédictive positive [17].

L'intérêt de l'AFP se situe essentiellement dans le suivi des patients pour lesquels la valeur de départ était élevée, lors de la surveillance de cirrhose notamment.

### 2.6.3. Critères de surveillance d'une cirrhose, AASLD, 2005

Les critères de surveillance et de diagnostic en cas de découverte d'une cirrhose, d'après les recommandations 2005 de l'American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) sont les suivantes [18]:

- Nodule < 1cm : suivi par échographie tous les 3-4 mois ; en l'absence d'évolution de taille après 2 ans, retour à la surveillance habituelle,
- Nodule entre 1 et 2 cm : scanner + IRM ; diagnostic du CHC en présence d'une image typique (hypervascularisée+ wash-out) avec les deux méthodes d'imagerie ; dans les autres cas, biopsie.
- Nodule > 2 cm : scanner ou IRM + alpha fœtoprotéine (AFP) ; diagnostic de CHC en présence d'une image hypervascularisée associée à une image de wash-out soit à une AFP > 200µg/L ; dans les autres cas, biopsie.

## 2.7. Diagnostic

### 2.7.1. Histologique ou Cytologique

Lorsque le foie est supposé non cirrhotique, la ponction-biopsie est indispensable au diagnostic du CHC. Une ponction du foie sain est également recommandée. Celle-ci s'effectue par guidage sous échographie ou scanner [13].

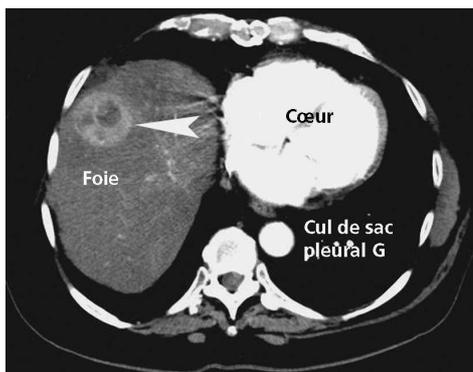
Lorsque la cirrhose est avérée par des critères radiologiques et/ou biologiques, la ponction-biopsie n'est pas indispensable. Si un traitement chirurgical est envisagé, elle est même relativement contre-indiquée (risque d'essaimage sur le trajet de ponction) [13].

### 2.7.2. Non invasif

Le diagnostic non invasif repose sur la réalisation d'examens radiologiques et sur le dosage de l'AFP. L'examen de diagnostic le plus répandu est la **tomodensitométrie** (TDM) spiralée avec injection de produit de contraste et images réalisées aux temps artériels précoces parenchymateux et portal. L'IRM est parfois préférée car plus sensible pour les petits CHC [19].

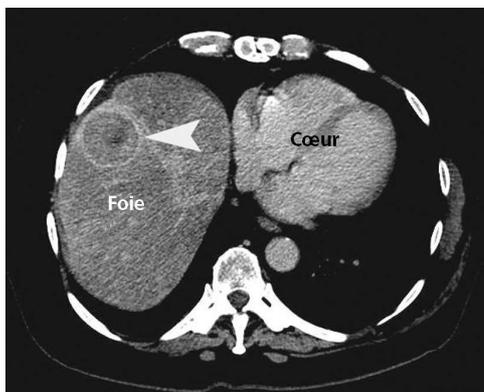
Le CHC étant une tumeur hypervascularisée dans la grande majorité des cas, elle présente des caractéristiques radiologiques bien spécifiques : le produit de contraste est

rapidement capté par le nodule hypervascularisé au temps artériel précoce (Figure 8), et un lavage (« wash-out ») tardif au temps portal (Figure 9)[18].



**Figure 8 : CHC. TDM au temps artériel précoce**

[http://www.sante.univ-nantes.fr/med/ticem/umvf/item151/site/html/4\\_43\\_1.html](http://www.sante.univ-nantes.fr/med/ticem/umvf/item151/site/html/4_43_1.html)



**Figure 9 : CHC. TDM au temps portal tardif**

[http://www.sante.univ-nantes.fr/med/ticem/umvf/item151/site/html/4\\_43\\_1.html](http://www.sante.univ-nantes.fr/med/ticem/umvf/item151/site/html/4_43_1.html)

La présence de facteurs de risque de CHC (âge > 55 ans, sexe masculin, caractère évolué de la cirrhose), l'augmentation de la taille du nodule ou de l'AFP (en l'absence d'élévation importante des transaminases) lors d'un contrôle réalisé à court terme et la présence d'une obstruction portale ayant les caractères d'une thrombose tumorale (hypervascularisation et élargissement de la veine), sont également des arguments en faveur du diagnostic de CHC. Certains CHC (formes infiltrantes, 10-15 % des cas) sont de diagnostic difficile en l'absence de lésion focale visible en imagerie et sont habituellement peu accessibles au traitement [20].

### 2.7.3. Classification pronostique

#### 2.7.3.1. Facteurs pronostiques

Les 4 facteurs pronostiques sont :

- l'état général du patient : indice de performance de l'OMS (et comorbidités),
- le stade TNM (Tableau 3),
- la sévérité de la cirrhose (score de Child-Pugh, Tableau 4) et hypertension portale,
- l'invasion vasculaire macroscopique (veine porte et veines hépatiques).

**Tableau 3 : Indice de performance OMS**

<b>0</b>	Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie, sans aucune restriction
<b>1</b>	Activité physique diminuée mais ambulatoire et capable de mener un travail
<b>2</b>	Ambulatoire et capable de prendre soin de soi, incapable de travailler. Alité < 50 % de son temps
<b>3</b>	Capable de seulement quelques soins personnels. Alité ou chaise > 50 % de son temps
<b>4</b>	Incapable de prendre soin de lui-même, alité ou chaise en permanence

**Tableau 4 : Score de Child-Pugh**

	<b>1 point</b>	<b>2 points</b>	<b>3 points</b>
<b>Taux de Prothrombine</b>	> 50 %	40 à 50 %	< 40 %
<b>Ascite</b>	Ø	modérée	Importante
<b>Bilirubine Totale</b>	< 35 µmol/L	35 à 50 µmol/L	> 50 µmol/L
<b>Albuminémie</b>	>35 g/L	28 à 35 g/L	< 28 g/L
<b>Cerveau (encéphalopathie)</b>	Ø	Stade 1 (astérisis)	Stade 2, 3 (confusion, coma)

On définit 3 stades :

- A ≤ 6 points
- B 7-9 points
- C ≥ 10 points

### 2.7.3.2. Classification TNM

Il s'agit de la classification clinique pré-thérapeutique de la tumeur.

**Tableau 5 : Classification TNM (2002)**

<b>Tumeur primitive T</b>	
T0	Pas de signe de tumeur primitive
T1	Nodule solitaire sans envahissement vasculaire
T2	Nodule solitaire avec envahissement vasculaire Ou nodules multiples $\leq 5$ cm
T3	Nodules multiples $> 5$ cm Ou envahissement d'une branche principale de la veine porte ou des veines hépatiques
T4	Envahissement des organes adjacents (en dehors de la vésicule biliaire) Ou perforation du péritoine vésical
<b>Adénopathies régionales N</b>	
N0	Pas d'envahissement ganglionnaire régional
N1	ADP régionale(s)
<b>Métastases à distance M</b>	
M0	Pas de métastase à distance
M1	Métastase(s) à distance

Cette classification est largement utilisée pour d'autres tumeurs mais apparaît insuffisamment adaptée dans le cas du CHC.

### 2.7.3.3. Classification pronostique du Barcelona ClinicLiver Cancer Group (BCLC)

La classification pronostique élaborée par le Barcelona ClinicLiver Cancer Group (Tableau 6), est validée dans une population homogène, elle intègre les 4 facteurs intervenant dans le pronostic du CHC et donne un algorithme de traitement correspondant aux différents stades (Figure 10). Elle a pour avantage principal d'être d'utilisation facile [21].

**Tableau 6 : Classification pronostique du BCLC**

Stade		OMS	Morphologie tumorale	Okuda	Fonction hépatique
<b>Stades précoces</b>	<b>A1</b>	0	Unique, < 5 cm	I	Pas d'HTP <sup>1</sup> , bilirubinémie normale
	<b>A2</b>	0	Unique, < 5 cm	I	HTP, bilirubinémie normale
	<b>A3</b>	0	Unique, < 5 cm	I	HTP, hyperbilirubinémie
	<b>A4</b>	0	3 lésions, < 3 cm	I-II	Child-Pugh A-B
<b>Stade intermédiaire</b>	<b>B</b>	0	Multinodulaire	I-II	Child-Pugh A-B
<b>Stade évolué</b>	<b>C</b>	1-2	Invasion vasculaire, métastases	I-II	Child-Pugh A-B
<b>Stade terminal</b>	<b>D</b>	3-4	Indifférente	III	Child-Pugh C

Stades A et B : tous les critères doivent être remplis.

Stades C et D : un seul critère suffit.

<sup>1</sup> HTP : HyperTension Portale

### 3. Différentes options thérapeutiques en fonction du stade du CHC

#### 3.1. Algorithme de traitement selon le BCLC

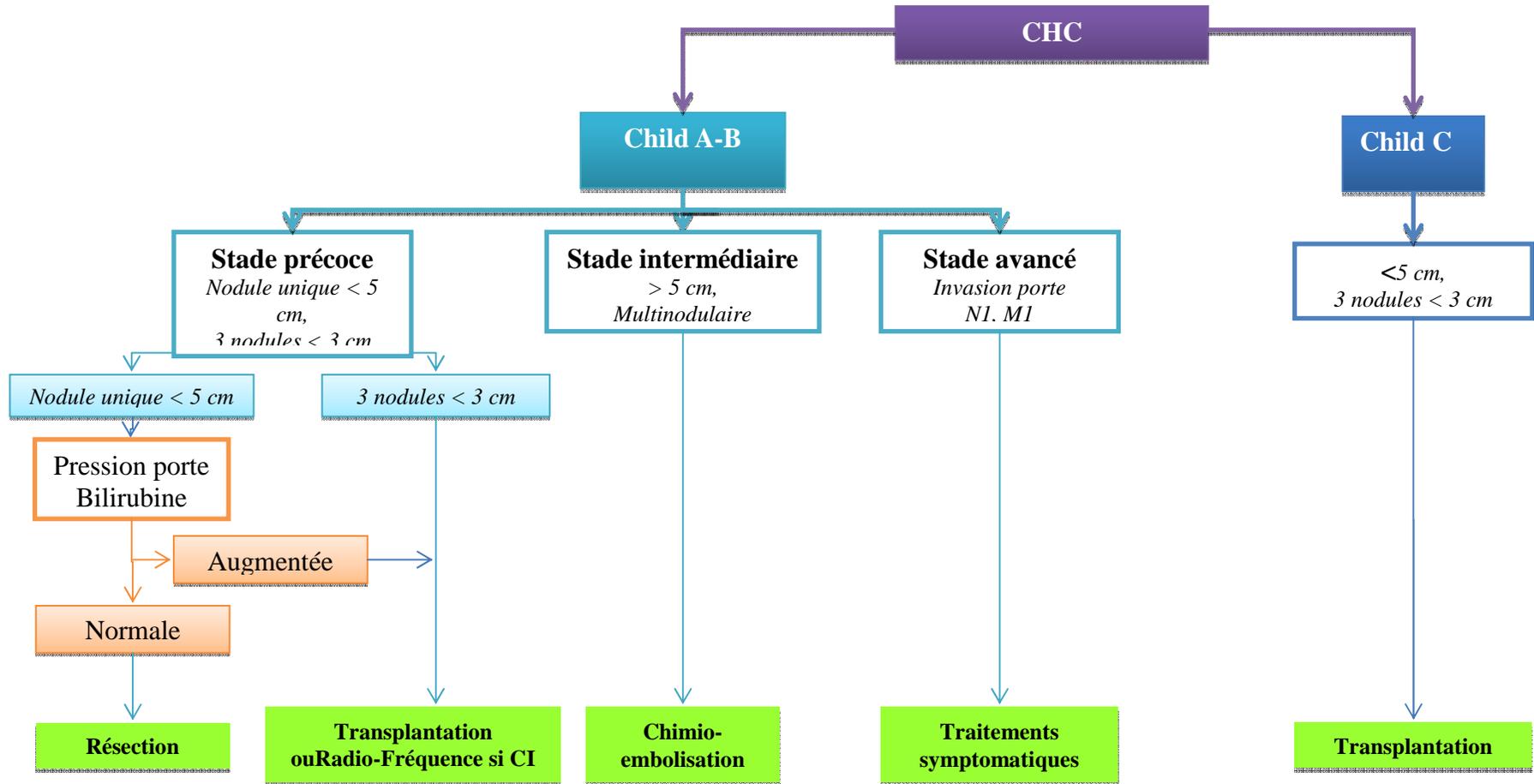


Figure 10 : Stades du CHC et stratégies thérapeutiques correspondantes selon le Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)[21]

### 3.1.1. Stade précoce : traitements curatifs

Les traitements curatifs sont réservés aux patients à un stade précoce de leur maladie hépatique [18, 22]. Selon les critères de « Milan », les patients éligibles pour ces traitements doivent présenter :

- soit une tumeur unique de taille <5cm,
- soit < 3 tumeurs de < 3 cm.

#### 3.1.1.1. Hépatectomie totale avec transplantation hépatique

La transplantation est considérée comme le **traitement de choix** dans le CHC, elle permet de traiter le CHC lui-même et la cirrhose par ablation du foie cirrhotique sous-jacent. La survie à 5 ans est de 70 % et on constate moins de 25% de récurrence à 5 ans[13].

La transplantation est limitée par la pénurie de greffons et par ses contre-indications : volume tumoral, extension extra-hépatique.

#### 3.1.1.2. Résection

Cette technique est privilégiée sur **foie sain** (non cirrhotique) ce qui limite son utilisation. Elle est réalisée par voie laparoscopique ou par cœlio-chirurgie. La survie à 5 ans est de 40% à 50%[13], les récurrences sont fréquentes : 70 à 100% à 5 ans.

#### 3.1.1.3. Traitements percutanés

Les méthodes sont simples, il s'agit de l'alcoolisation et de la radio-fréquence. La survie et les récurrences sont comparables à la résection.

L'alcoolisation est la méthode la plus évaluée, elle consiste en l'injection intratumorale d'alcool absolu. Les contre-indications sont les suivantes : troubles de l'hémostase, présence d'ascite, mauvaise accessibilité à la tumeur.

La radio-fréquence consiste en l'application d'un courant alternatif par un cathéter radio-fréquence intra-tumorale. Il en résulte une nécrose tumorale thermique d'environ 5 cm. Réalisée sous échographie ou scanner. Cette technique permet la destruction de CHC plus grands et nécessite moins de séances que l'alcoolisation. Les contre-indications : tumeur non accessible à la ponction sous scanner ou échographie, superficielle trop proche du hile et des grosses voies biliaires, présence d'ascite.

### 3.1.2. Stade avancé

Lors de la découverte d'un CHC à un stade avancé, les traitements d'ordre palliatif proposés sont les traitements systémiques.

#### 3.1.2.1. Hormonothérapie

Le tamoxifène, les anti-androgènes, l'octréotide, l'interféron n'ont pas démontrés d'effet positif sur la survie[23-26].

#### 3.1.2.2. Chimiothérapie

**Le sorafénib ou Nexavar<sup>®</sup>** est une nouvelle molécule dont le mécanisme d'action est le blocage de tyrosines kinases. Dans l'indication du CHC, cette molécule a clairement démontrée son action dans une large étude randomisée de phase III[27], par augmentation très importante de la survie sans récurrence par rapport à un placebo (24 mois par rapport à 12 mois) et une augmentation de la survie totale (46 mois versus 34 mois). L'étude a été arrêtée plus rapidement que prévu en raison de l'excellent résultat déjà obtenu.

### 3.1.3. Stade intermédiaire : chimio-embolisation

La chimio-embolisation est l'administration intra-artérielle d'une chimiothérapie couplée à une embolisation. Elle s'adresse aux patients n'ayant pas accès aux traitements curatifs. Il s'agit du traitement de première ligne pour les patients diagnostiqués à un stade intermédiaire [28] (non résecable, non métastatique avec une fonction hépatique conservée).

L'efficacité de cette technique en termes de survie a été démontrée dans deux études randomisées de phase III [29, 30] et dans deux méta-analyses [31, 32], chez des patients atteints de CHC non opérables, non métastatiques.

La nécrose tissulaire ainsi obtenue a pour but de ralentir l'évolution du CHC, afin d'avoir éventuellement accès aux thérapies curatives.

### 3.1.3.1. Evolution des agents d'embolisation

#### 3.1.3.1.1. *Des années 60 à nos jours*

Les **agents d'embolisation** se définissent comme « tout produit qui sous une forme quelconque (solide, liquide, suspension...) peut être largué dans un flux vasculaire pour se bloquer dans le vaisseau où il détermine mécaniquement et/ou biologiquement une occlusion temporaire ou durable » (A. Laurent, 2006).

La technique d'embolisation utilisée en radiologie interventionnelle apparaît dans les années 1960.

Dans les années 1970, l'embolisation se pratique à l'aide **d'agents résorbables**. Parmi ces agents résorbables, on trouve les colles « biologiques » avec l'HISTOACRYL<sup>®</sup> se durcissant par polymérisation *in situ*, l'ETHIBLOC<sup>®</sup> agissant comme agent sclérosant, ainsi que le SPONGEL<sup>®</sup> comme agent particulaire non sphérique.

En 1974, l'embolisation de l'artère hépatique est décrite pour la première fois comme traitement du CHC.

Puis dans les années 1980, les pratiques évoluent vers l'utilisation de **particules non sphériques** constituées de polymères d'alcool de polyvinyl (PVA). Celles-ci ont été largement utilisées, cependant, n'étant pas sphériques ces particules sont difficilement calibrables et leur comportement lors de l'embolisation est imprévisible, ce qui conduit à des difficultés d'atteinte de la cible à emboliser.

Dans les années 1990, l'arrivée de **microsphères (particules sphériques) calibrées** a révolutionné les pratiques des radiologues, pouvant désormais adapter le diamètre des microsphères au diamètre des vaisseaux cibles, démontrant ainsi leurs avantages par rapport aux particules non sphériques [33].

A partir de 2003, les microsphères sont utilisées comme vecteur de principe actif (Tableau 8) ; il s'agit de la **chimio-embolisation**. Malgré les évolutions des techniques d'embolisation, le ciblage reste limité par le positionnement du cathéter en amont de la tumeur, la distribution des agents chimio-embolisants n'étant pas contrôlée, il y a toujours une part de cellules saines touchées.

### 3.1.3.1.2. *Perspectives d'évolution pour les techniques d'embolisation*

La **radio-embolisation** est une nouvelle méthode de traitement en évaluation [34], elle consiste en l'injection intra-artérielle hépatique de microsphères porteuses d'Yttrium-90, émetteur de rayonnement bêta, associant donc une radiothérapie « interne » et une embolisation. Le taux de réponse est de l'ordre de 42 % selon les critères OMS et 57 % selon les critères de l'EASL.

Une autre méthode de traitement par ciblage tumoral fait appel à la **navigation par résonance magnétique**. Cette technique consiste à contrôler, en temps réel, la direction d'un corps ferromagnétique (nanoparticules de fer-cobalt co-encapsulées avec de la doxorubicine) selon une trajectoire prédéfinie à l'aide d'un appareil d'imagerie par résonance magnétique [35].

Les progrès de la chimio-embolisation visent à cibler les cellules tumorales en épargnant au mieux les cellules saines.

### 3.1.3.2. Techniques de chimio-embolisation actuelles

On distingue la chimio-embolisation conventionnelle (technique de référence) de la chimio-embolisation utilisant les microsphères chargées d'anticancéreux (technique innovante).

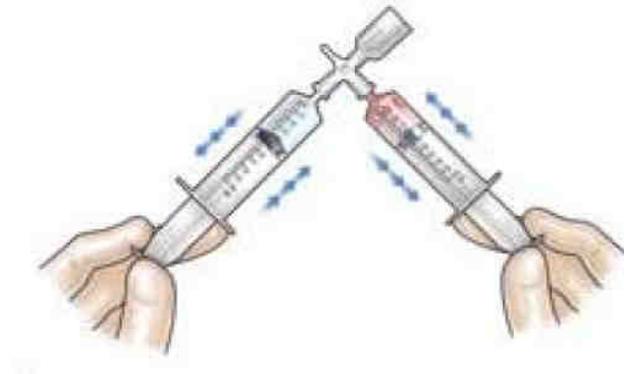
#### 3.1.3.2.1. *Chimio-embolisation conventionnelle*

La **chimio-embolisation conventionnelle** est constituée d'une chimiothérapie émulsionnée dans du lipiodol suivie d'une embolisation artérielle à l'aide d'agents synthétiques (Tableau 7).

Le lipiodol, ester éthylique d'acide gras iodé, est un produit de contraste iodé se fixant spécifiquement sur le tissu tumoral. D'abord utilisé pour le diagnostic, il a ensuite été proposé de l'associer avec une molécule anticancéreuse. L'émulsion lipiodol-doxorubicine permet une rémanence de la molécule anticancéreuse dans les tissus.

L'émulsion complète est constituée de 50 mg de doxorubicine, de 20 ml de lipiodol et d'une gélatine hémostatique résorbable : le Geli-Putty<sup>®</sup>, agissant comme implant d'embolisation artérielle temporaire. Cette émulsion est obtenue après dix passages successifs rapides du contenu d'une seringue luerlock de 50 mL à l'autre, à l'aide d'un robinet trois

voies (Figure 11). L'instabilité de celle-ci implique une préparation extemporanée, réalisée par le radiologue interventionnel juste avant l'injection.



**Figure 11 : Schéma de principe pour l'obtention de l'émulsion lipiodol-doxorubicine**  
*<http://www.biocompatibles.com/products/dcbead/technique-guidelines>*

La taille des gouttelettes formées et le sens de l'émulsion sont des paramètres importants car ils déterminent la distribution au sein du tissu tumoral. L'absence de protocole établi par consensus entraîne une hétérogénéité des pratiques en fonction des praticiens, et des centres hospitaliers, ainsi qu'une faible reproductibilité.

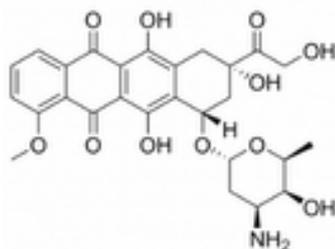
La technique étant douloureuse, elle est réalisée sous diéanalgésie la plupart du temps, sous anesthésie générale plus rarement.

**Tableau 7 : Particules non chargeables, pour embolisation**

	<b>BeadBlock™</b>	<b>Embosphere®</b>	<b>EmboGold®</b>	<b>Embozene™</b>	<b>Contour®</b>	<b>Contour SE™</b>	<b>PVA Foam</b>	<b>Geli-Putty® Poudre</b>
<b>Laboratoire</b>	Terumo	BioSphereMedical S.A.	BioSphereMedical S.A.	CeloNova	Boston Scientific	Boston Scientific	Cook Medical	GelitaMedical
<b>Statut</b>	Distributeur	Fabricant	Fabricant	Fabricant	Fabricant	Fabricant	Fabricant	Fabricant
<b>Conditionnement</b>	1 mL ou 2 mL en seringue	1 mL ou 2 mL en flacon ou seringue	1 mL ou 2 mL en seringue	1mL ou 2mL par flacon et/ou seringue	1 mL par flacon	1mL ou 2 mL en seringue	1 mL par flacon	Conditionnement 1 gramme
<b>Granulométrie (taille)</b>	100-300µm 300-500µm 500-700µm 700-900µm 900-1200µm	40-120 100-300 300-500 500-700 700-900 900-1200µm	40-120 100-300 300-500 500-700 700-900 900-1200µm	40µm 75µm 100µm 250µm 400µm 500µm 700µm 900µm 1100µm 1300µm (2800µm)	45-150µm 150-250µm 250-355µm 355-500µm 500-710µm 710-1000µm 1000-1180µm  N.B. : Mauvais calibrage	100-300µm 300-500µm 500-700µm 700-900µm 900-1200µm	90-180µm 180-300µm 300-500µm 500-710µm 710-1000µm 1000-1400µm 1400-2000µm 2000-2800µm	Ø
<b>Composition Structure</b>	PVA	Polymère acrylique (trisacryl) et gélatine porcine	Polymère acrylique (trisacryl) et gélatine porcine	Centre d'hydrogel recouvert du polymère Polyzene®-F	PVA	PVA	Mousse de PVA	Gélatine porcine
<b>Forme</b>	Sphérique	Sphérique	Sphérique	Sphérique	Non régulière	Ovoïde	Sphérique	Non régulière
<b>Coloration des particules</b>	Colorant Procionblue agréé FDA	Non	Or colloïdal	Différente pour chaque taille, également disponible en opaque	Non	Non	Non	Non
<b>Résorbable</b>	Non	Non	Non	Non	Oui		Non	Oui
<b>Mise sur le marché</b>	2003	1993	2006	2005	2002	2009	1995	2006
<b>LPPR</b>	Non	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non
<b>Marquage CE</b>	Classe IIb (CE0086)	Classe III (CE0459)	Classe III (CE0459)	Classe III (CE0086)	Classe IIb (CE0197)	Classe IIb (CE0197)	Classe III (CE0088)	Classe III (CE0344)

### 3.1.3.2.2. Chimio-embolisation à l'aide de particules chargeables d'anticancéreux

La chimio-embolisation à l'aide de particules chargeables fait appel à des agents d'embolisation sphériques constitués de polymères non résorbables. Ces microsphères d'embolisation sont préalablement chargées d'un anticancéreux, ici de la doxorubicine (Figure 12).



**Figure 12 : Molécule de doxorubicine, cytostatique de la famille des anthracyclines agissant comme agent intercalant**

<http://www.myelomabeacon.com/resources/2008/10/15/doxorubicin/>

Le principe de l'adsorption de la doxorubicine aux microsphères (« chargement ») repose sur les interactions ioniques entre les groupements sulfates, chargés négativement, du polymère constituant les microsphères, et les molécules cytotoxiques chargées positivement (Figure 13). Le chargement est réalisé selon un mode opératoire bien défini (Annexe 1) à l'Unité de Pharmacie Clinique et Oncologique (U.P.C.O.), assurant ainsi la traçabilité, la reproductibilité et l'homogénéité des pratiques.



**Figure 13 : Interaction ionique entre les groupements sulfate du polymère constituant les microsphères, et la doxorubicine**

<http://www.biocompatibles.com/products/dcbead/brochures>

Les microsphères chargeables utilisées au CHU de Nantes et étudiées dans le cas présent sont les DC Bead<sup>TM</sup>, fabriquées par Biocompatibles UK Ltd, distribuées sur le marché français par Terumo (Tableau 8).

**Tableau 8 : Particules chargeables, pour chimio-embolisation**

	<b>DC Bead™</b>	<b>HepaSphere™</b>
<b>Laboratoire</b>	Terumo	BioSphereMedical S.A.
<b>Statut</b>	Distributeur	Fabricant
<b>Conditionnement</b>	2 mL par flacon	25 ou 50 mg de microsphères déshydratées par flacon de 10mL
<b>Granulométrie (taille)</b>	100-300µm 300-500µm 500-700µm (700-900µm)  NB : Lors du chargement à la doxorubicine, diminution de la taille pouvant atteindre 25% lors d'un chargement à 25mg/ml.	Particules sèches: 50-100µm 100-150µm 150-200µm Particules reconstituées : 200-400µm 400-600µm 600-800µm  N.B. : Diminution de 20% de la taille après chargement à la doxorubicine.
<b>Composition/Structure</b>	PVA + molécule greffée capable de réaliser liaison ionique	Polymère acrylique (trisacryl) et gélatine
<b>Forme</b>	Sphérique	Sphérique
<b>Coloration</b>	Oui (colorant Procion Blue agréé FDA)	Non
<b>Molécule chargeable</b>	Doxorubicine 75 mg par flacon soit 37,5mg/ml Irinotécan 100 mg	Doxorubicine 75 mg maximum (5mg/mL maxi sinon augmentation de la viscosité)
<b>Résorbable</b>	Non	Non
<b>Conservation après reconstitution</b>	- particules chargées : 14 jours au réfrigérateur (2-8°C) - particules chargées mélangées au produit de contraste ionique : 7 jours au réfrigérateur selon le fabricant	- Si utilisation retardée, stockage au réfrigérateur - Ne pas stocker après ajout du produit de contraste
<b>Mise sur le marché</b>	2004	2006
<b>LPPR</b>	Non	Non, études en cours pour en obtenir
<b>Marquage CE</b>	Classe IIb (CE086)	Classe III (CE0459)
<b>Prix</b>	720,00 € P.U.H.T.	526,00 € T.T.C.

### 3.1.3.3. Déroulement et suite de l'intervention

#### 3.1.3.3.1. *Intervention*

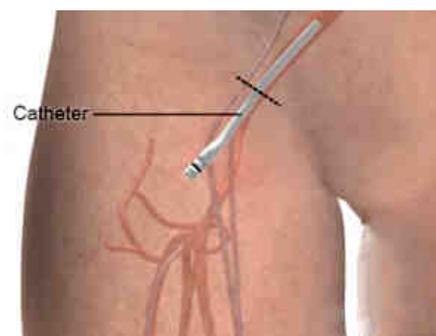
L'embolisation est une opération de chirurgie vasculaire s'effectuant en salle de radiologie interventionnelle (Figure 14).



**Figure 14 : Appareil de radiographie interventionnelle**

[http://www.gehealthcare.com/eufr/interventional\\_xray/innova/innova3131IQ\\_radiology.html](http://www.gehealthcare.com/eufr/interventional_xray/innova/innova3131IQ_radiology.html)

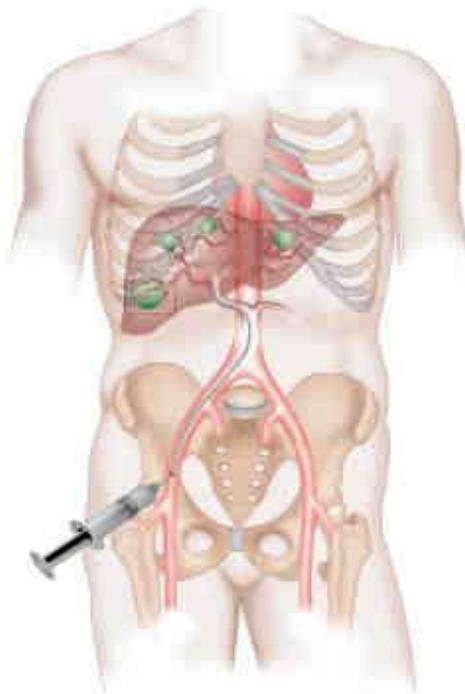
L'abord vasculaire se fait classiquement par la voie fémorale (Figure 15). Dans un premier temps, un guide (0,035 inch) est installé, puis le désilet (ou introducteur) est mis en place afin de dilater le point de ponction et de diminuer les traumatismes causés par les allers-retours des cathéters.



**Figure 15 : Abord vasculaire par voie fémorale permettant l'introduction du cathéter**

<http://www.dr-azencott.com/fr/l--endoprothese-aortique-220.html>

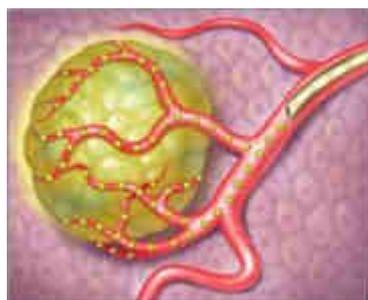
L'introduction de cathéter spécifique peut ainsi être réalisée. Pour la navigation endovasculaire, ces derniers doivent répondre à des exigences physiques (torsion, souplesse), chimiques (thermo-déformabilité, radio-opacité), et biologiques (hémocompatibilité).



**Figure 16 : Passage artériel du cathéter jusqu'à l'artère hépatique et injection intra-hépatique de l'agent embolisant**

*<http://www.sirflox.com/information-for-physicians>*

L'image radiologique est utilisée comme contrôle pour introduire le cathéter jusqu'à la zone souhaitée. Une fois en place, l'injection du mélange peut avoir lieu (Figure 16). Aux agents embolisants est ajouté un produit de contraste ionique ayant pour but de visualiser cette injection par rayons X. Le mélange d'embolisation, largué à l'aide du cathéter en amont de la zone à emboliser, va suivre le flux libre sanguin maximum et rejoindre le site à emboliser (Figure 17).



**Figure 17 : Injection d'agent embolisants dans le flux sanguin à proximité de la tumeur (couleur jaune-vert)**

*<http://www.sirflox.com/information-for-physicians>*

L'enregistrement de clichés radiologiques, à plusieurs secondes d'intervalle, permet de constater le chemin artériel qu'empruntent les agents d'embolisation, et de prouver l'efficacité de la technique lorsque l'artère est embolisée ; le mélange bille/produit de contraste est contraint d'emprunter une autre voie artérielle.

A la fin de l'intervention, une compression est exercée au point de ponction, et un pansement compressif est mis en place.

#### 3.1.3.3.2. *Surveillance post-interventionnelle*

Le patient doit observer un repos strict au lit en décubitus dorsal sans plier la jambe du côté ponctionné, et rester à jeun pendant 4 heures. Le pansement compressif est surveillé puis retiré environ 24 heures après l'intervention. Si le patient a de la température, est douloureux ou nauséux, une prescription d'antibiotiques, d'antalgiques, ou d'anti-émétiques est associée.

En particulier dans le cas d'une chimio-embolisation conventionnelle, l'intervention peut être suivie d'une période en salle de surveillance post-interventionnelle (S.S.P.I.), où la surveillance comporte :

- Pouls distaux, coloration, sensibilité, chaleur du membre en comparant avec l'autre membre
- Surveillance hémodynamique (pouls, pression artérielle, conscience, faciès)
- Surveillance de la perfusion, assurer l'hydratation en rapport avec l'élimination du produit de contraste
- Surveillance de l'élimination urinaire (produit de contraste).

#### 3.1.3.3.3. *Effets secondaires*

Les effets secondaires peuvent être ceux des antimitotiques : alopecie, troubles hématologiques (anémie, leucopénie, thrombopénie), et/ou un syndrome post-embolisation avec douleur hépatique, nausées, vomissements, fièvre.

#### 3.1.3.3.4. *Complications éventuelles*

Les principaux risques sont :

- Infectieux,
- Emboliques : embole se logeant au mauvais endroit et nécrosant une partie de tissu sain,
- Liés à l'utilisation de produit de contraste : allergique, atteinte rénale

#### 3.1.3.3.5. *Suivi du patient*

En l'absence de complication, le patient peut sortir 48 heures après l'intervention avec prescription d'antalgique, d'anti-émétique et d'antibiotique. A 4 semaines de l'intervention (puis trimestriellement), un scanner ou un IRM hépatique, couplé au dosage sanguin des marqueurs tumoraux, est réalisé.

Les cures de chimio-embolisation peuvent être répétées plusieurs fois en fonction de l'évolution et de l'état général du patient.

PARTIE 2

ANALYSE DE  
MINIMISATION DES COUTS,  
UNE AIDE  
AUX CHOIX STRATEGIQUES

# 1. Introduction

## 1.1. Problématique de l'utilisation de thérapies innovantes, coûteuses à l'hôpital

L'économie de la santé se situe à l'interface de l'économie et de la médecine. Son but est d'aider les acteurs du système de santé à optimiser l'utilisation des ressources financières, technologiques et humaines disponibles en fonction des contraintes de l'environnement socio-économique.

Dans le cas de la cancérologie, les innovations sont fréquentes mais en parallèle les systèmes d'obtention et d'évaluation des remboursements sont plus lents. C'est le cas des microsphères chargeables de doxorubicine, les DC Bead<sup>TM</sup>. Celles-ci n'ont pas fait l'objet d'une évaluation par la CNEDiMTS (Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé), il n'y a donc pas de tarification en sus du GHS. Le coût des dispositifs est donc intégré dans le tarif alloué lors du séjour en question.

La chimio-embolisation utilisant les DC Bead<sup>TM</sup> permet, grâce à sa stabilité, une préparation conforme à la législation en U.P.C.O. assurant ainsi une homogénéité et une reproductibilité, contrairement à la chimio-embolisation conventionnelle préparée extemporanément, hors U.P.C.O. Par ailleurs, l'injection intra-artérielle de DC Bead<sup>TM</sup> associant l'embolisation et la libération ciblée de la chimiothérapie permet une protection du reste de la fonction hépatique [36], ne nécessitant pas d'anesthésie supplémentaire. La technique de référence quant à elle requiert une diasanalgie.

Malgré des avantages évidents, des travaux pharmacocinétiques [37] et une étude prospective multicentrique randomisée [38], réalisés sur les microsphères chargeables, n'ont pas permis de prouver que l'une des techniques était plus efficace.

Dans ce contexte, l'analyse médico-économique apparaît comme un outil d'aide aux choix stratégiques des établissements de santé.

## 1.2. Justification du type d'étude retenu

Les différentes études, précédemment citées [37, 38], n'ayant pas permis de démontrer la supériorité d'une technique par rapport à une autre, nous nous trouvons donc dans la situation où **l'analyse de minimisation des coûts** est l'étude médico-économique la plus appropriée (cf. Partie 1, 1.2.1.).

### **1.3. Objectif de l'étude**

L'objectif premier de cette étude est de déterminer la technique de chimio-embolisation la moins coûteuse entre l'utilisation de DCBead<sup>TM</sup> et la technique au lipiodol. Nous nous intéresserons ensuite au caractère finançable ou non de la chimio-embolisation par l'étude de la rentabilité par rapport au tarif GHS.

## **2. Matériel et méthode**

### **2.1. Population**

En 2010, 33 interventions de chimio-embolisation DC Bead<sup>TM</sup> et 75 interventions de chimio-embolisation lipiodol ont été recensées en radiologie interventionnelle au CHU de Nantes.

#### 2.1.1.1. Critères d'inclusion

Les patients ayant séjourné à l'hôpital pour une cure de chimio-embolisation hépatique durant l'année 2010. Il s'agit de patients tout-venants, hommes, femmes, sans limite d'âge, et quel que soit le stade de la maladie hépatique (première cure de chimio-embolisation ou suivantes).

#### 2.1.1.2. Critères d'exclusion

Les patients ayant reçu une cure de DC Bead<sup>TM</sup> et une cure de lipiodol durant la période de l'étude n'ont été considérés que dans la cohorte DC Bead<sup>TM</sup>.

#### 2.1.1.3. Sélection

Toutes les interventions avec les DC Bead<sup>TM</sup> ont été retenues (33). Le choix a été fait d'éliminer quelques interventions au lipiodol de l'étude, sans critères précis, de manière à obtenir un nombre d'intervention comparable pour chaque type d'embolisation.

Certains patients ont reçu plusieurs cures au cours de cette même année. On considère chaque nouvelle intervention comme un séjour à part entière (Tableau 9).

**Tableau 9 : Nombre d'interventions par type d'embolisation et par GHM**

<b>GHM</b>	<b>DCBead™</b>	<b>Lipiodol</b>	<b>Total général</b>
07M061	26	20	46
07M062	4	6	10
07M063	1	5	6
07M064	1		1
<b>Total général</b>	<b>32</b>	<b>31</b>	<b>63</b>

## **2.2. Point de vue, perspective**

Le point de vue adopté est celui de l'hôpital, en tenant compte des dépenses liées à :

- La durée de séjour relative à chaque intervention,
- Et aux coûts des GHM de l'ENCC, réajustés à la durée de séjour.

## **2.3. Horizon temporel**

L'analyse réalisée est rétrospective sur des patients ayant subi une chimio-embolisation hépatique, au C.H.U. de Nantes, entre le 1<sup>er</sup> janvier 2010 et le 31 décembre 2010. L'étude se limite donc aux séjours compris dans cette période, et ne prend pas en compte les conséquences post-hospitalisation.

## **2.4. Mesure des coûts**

L'analyse de minimisation des coûts étant rétrospective, nous nous sommes intéressés aux coûts directs médicaux ; ces coûts ont été analysés à l'aide de la méthode de l'ENCC réajustée (cf. Partie 1, 1.2.3.2.).

### **2.4.1. Calcul des coûts GHM de l'établissement**

Les GHM correspondant aux différents séjours sélectionnés nous ont été fournis par le Département d'Informations Médicales (DIM) du CHU de Nantes. Les durées de séjour correspondantes ont été récupérées via le logiciel Clinicom du CHU de Nantes.

A l'aide des coûts moyens nationaux du référentiel 2008 de l'ENCC (dernière version), nous avons pu estimer les coûts des séjours pour chaque intervention sélectionnée.

### 2.4.2. Calcul des remboursements GHS

Le Département d'Information Médicale du CHU de Nantes nous a fourni les tarifs GHS de remboursements théoriques et réels pour chaque intervention.

### 2.4.3. Calcul des coûts des consommables

Dans un premier temps, nous avons récupéré la liste des DMI (Dispositifs Médicaux Implantables) et autres consommables (cathéter, guide, non implantable) utilisés pour chaque intervention à l'aide du logiciel de traçabilité SEDIA. Afin de vérifier la cohérence de ces données, nous avons assisté à plusieurs interventions (DC Bead<sup>TM</sup> et lipiodol) en radiologie interventionnelle afin de réaliser un microcosting. Les pratiques relatives aux deux types de chimio-embolisation n'ayant pas été modifiées depuis 2010, nous avons pu utiliser les données de traçabilité pour calculer le coût des consommables.

Un microcosting a également été réalisé pour la préparation des DC Bead<sup>TM</sup> en U.P.C.O. Il apparaît que les coûts liés aux consommables utiles à la préparation des microsphères chargeables sont très faibles comparés aux prix du ou des flacons de DC Bead<sup>TM</sup>, c'est pourquoi nous ne prenons uniquement en compte le nombre de flacons utilisés pour chaque patient. Ces données sont extraites du logiciel de l'U.P.C.O., qui permet de retrouver le nombre de flacon utilisé précisément lors de chaque intervention.

## 3. Résultats

### 3.1. Population

Parmi les interventions sélectionnées, 49 ont été réalisées chez des hommes et 14 chez des femmes (Tableau 10). Le sex-ratio est déséquilibré, avec 3,5 fois plus d'hommes que de femmes traités ; rappelant l'épidémiologie du CHC avec le double d'homme que de femmes touchés. La moyenne d'âge est de 65 ans (Tableau 10).

**Tableau 10 : Répartition des sexes, sex-ratio et moyenne d'âge parmi les 63 interventions étudiées**

	DC Bead <sup>TM</sup>	Lipiodol	Tous types de chimio-embolisation confondus
Nombre d'hommes	23	26	49
Nombre de femmes	9	5	14
Sex-ratio	2,6	5,2	3,5
Moyenne d'âge	63	67	65

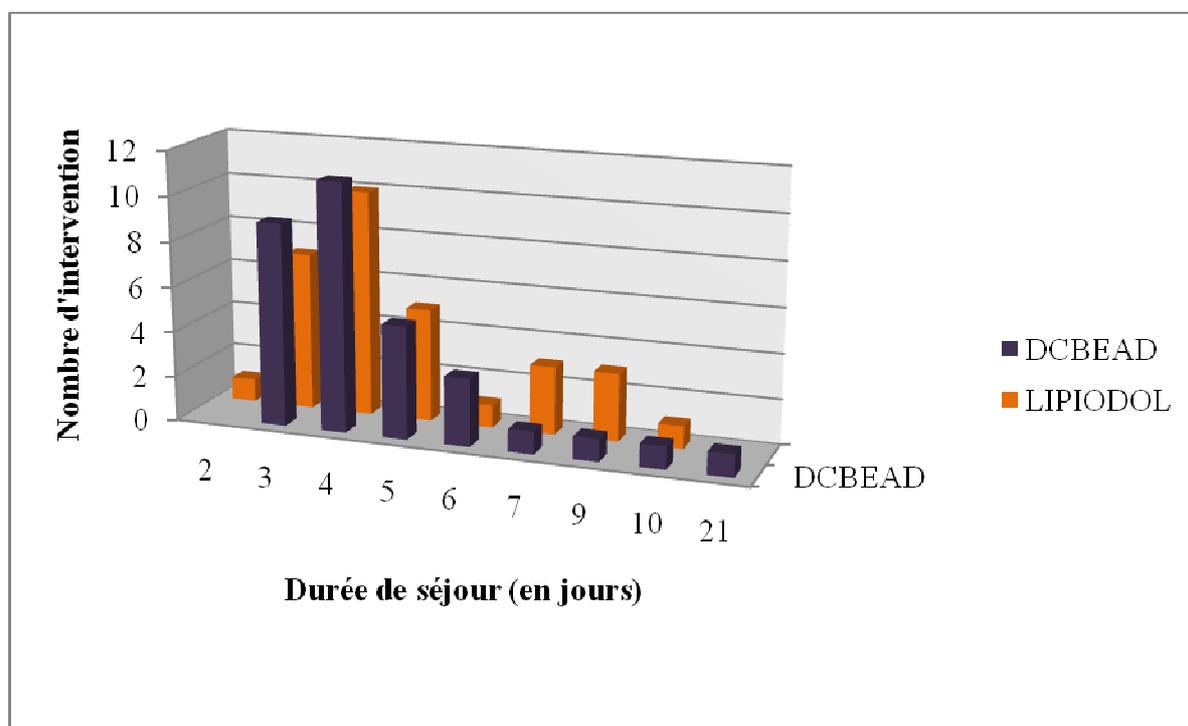
La population sélectionnée n'a pas de valeur statistique car elle n'est pas appariée. Cependant, la situation qu'elle nous permet de décrire est un reflet de la réalité nous permettant d'en extraire une problématique bien réelle.

### 3.2. Résultats de durée d'hospitalisation

La durée d'hospitalisation de chaque séjour est obtenue à partir du logiciel Clinicom. Tous GHM confondus, on observe que les durées de séjour ne varient pas significativement en fonction du type de chimio-embolisation réalisées (Tableau 11, Figure 18).

**Tableau 11 : Moyenne des durées de séjour par GHM et par type d'embolisation**

<b>GHM</b>	<b>DC Bead™</b>	<b>Lipiodol</b>
07M061	4,23	4,30
07M062	9,25	4,33
07M063	9,00	8,00
07M064	5,00	
<b>Moyenne des durées de séjour (jours)</b>	<b>5,03 ± 3,36</b>	<b>4,90 ± 2,10</b>



**Figure 18 : Répartition du nombre d'interventions en fonction de la durée de séjour et du type d'embolisation**

### 3.3. Résultats des coûts

#### 3.3.1. Description des GHM

Les GHM des interventions étudiées sont les suivants : 07M061, 07M062, 07M063, et 07M064 « Affections malignes du système hépato-biliaire ou du pancréas, niveau 1 à 4 » (Tableau 12).

**Tableau 12 : Liste des GHM associés aux tarifs GHS 2010 et aux bornes hautes et basses, extrait du JO du 28 février 2010**

GHM	Libellés	GHS	Forfait EXB	Borne basse	Recette séjour 2010	Borne haute	Tarif EXH
07M061	Affections malignes du système hépato-biliaire ou du pancréas, niveau 1	2524			2 505,15 €	9	127,83 €
07M062	Affections malignes du système hépato-biliaire ou du pancréas, niveau 2	2525			4 933,84 €	28	153,61 €
07M063	Affections malignes du système hépato-biliaire ou du pancréas, niveau 3	2526	1 689,70 €	5	6 623,55 €	39	189,53 €
07M064	Affections malignes du système hépato-biliaire ou du pancréas, niveau 4	2527	3 411,61 €	10	10 035,16 €	57	327,33 €

#### 3.3.2. Description des consommables

On distingue les consommables utilisés lors d'une intervention de chimio-embolisation hépatique en deux catégories : les DMI correspondant aux agents d'embolisation variant en fonction de la technique utilisée, et les autres consommables non implantables similaires entre les deux techniques (Tableau 13).

**Tableau 13 : Description des consommables utilisés en fonction du type d'embolisation, P.U.H.T. extraits du tableau des marchés du CHU de Nantes.**

Type embolisation	DC Bead™		Lipiodol	
	Matériel	P.U.H.T.	Matériel	P.U.H.T.
Agents d'embolisation ou DMI	1 flacon de microsphères chargeables DC Bead™	720,00 €	1 barquette de gélatine hémostatique Geli-Putty®	24,11 €
	ou 2 flacons de microsphères chargeables DC Bead™	ou 1440,00 €	ou 1 flacon microsphères embolisation CeloNova	ou 124,17 €
Autres consommables	1 cathéter TERUMO Angled 0.035	15,00 €	1 cathéter TERUMO Angled 0.032	15,00 €
	1 sonde Cobra Middle 5F	10,65 €	1 sonde Cobra Small 5F	10,65 €
	1 introducteur court TERUMO 5F	13,00 €	1 introducteur court TERUMO 5F	13,00 €
	1 robinet 3 voies HP	3,00 €	1 robinet 2 voies HP	300 €
	1 micro-cathéter Progreat 2.7 TERUMO	335,00 €	1 micro-cathéter Progreat 2.7 TERUMO	335,00 €
<b>TOTAL</b>		De 1 096,65 € à 1816,65 €		De 400,76 € à 524,93 €

### 3.4. Analyse de minimisation des coûts

Nous utilisons la **moyenne des coûts totaux de séjour** pour comparer économiquement les deux types de chimio-embolisations. Le coût total d'un séjour se compose de **coûts fixes**, coûts GHM réajustés à la durée de séjour, et de **coûts variables**, il s'agit des charges indirectes comprenant le coût des consommables.

#### 3.4.1. Coût total séjour

Tous GHM confondus, le coût total moyen d'une chimio-embolisation DC Bead<sup>TM</sup> est de 3 960,00 € contre 2 869,05 € pour une chimioembolisation conventionnelle (Tableau 14), soit un surcoût de 1090,95 €.

**Tableau 14 : Coûts moyens des séjours par GHM et par type d'embolisation**

<b>GHM</b>	<b>DC Bead<sup>TM</sup></b>	<b>Lipiodol</b>
07M061	3 685,97 €	2 801,24 €
07M062	5 388,70 €	2 436,38 €
07M063	5 628,41 €	3 659,52 €
07M064	3 704,79 €	
<b>Coût moyen</b>	<b>3 960,10 €</b>	<b>2 869,05 €</b>

N'ayant pas observé de différence significative entre les durées de séjour des deux types de chimio-embolisations, nous identifions les coûts variables pouvant expliquer ces écarts de coût moyen de séjours par les DMI et les autres consommables.

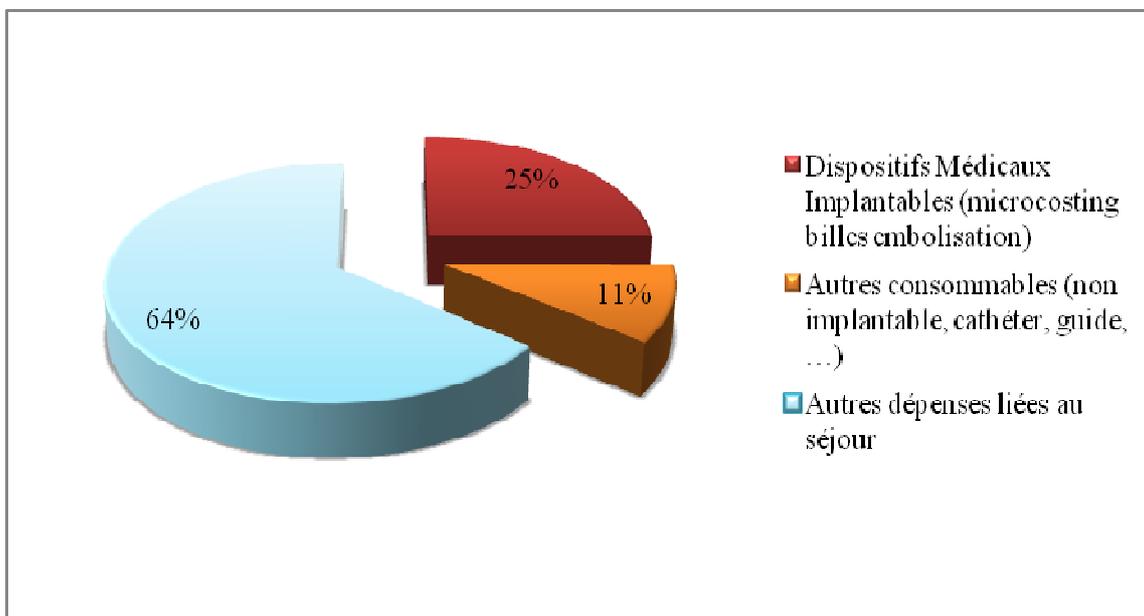
#### 3.4.2. Coûts variables : « DMI »

Les DMI, agents d'embolisation, représentent l'explication majeure de l'écart entre les coûts moyens de séjours (Tableau 15). En effet, les DC Bead<sup>TM</sup> représentent un surcoût de 879,44 € par rapport aux DMI utilisés pour le lipiodol.

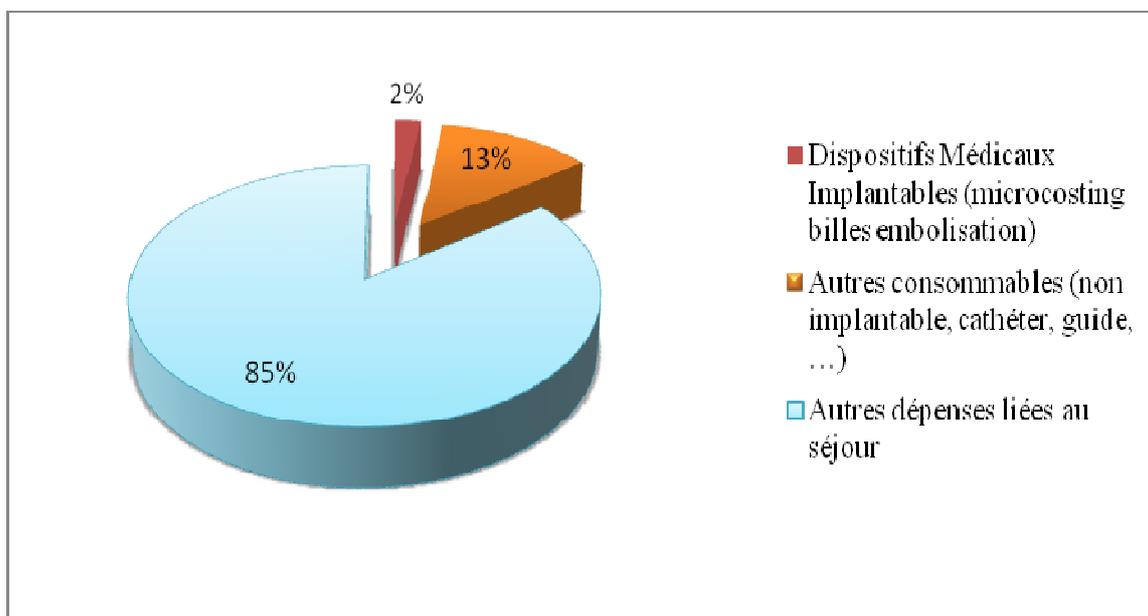
**Tableau 15 : Moyenne de coûts des DMI pour chaque type d'embolisation**

<b>GHM</b>	<b>Moyenne coûts DMI DC Bead<sup>TM</sup></b>	<b>Moyenne coûts DMI Lipiodol</b>
07M061	904,85 €	86,01 €
07M062	1 102,39 €	13,52 €
07M063	1 475,67 €	27,87 €
07M064	734,10 €	
<b>Coût moyen DMI</b>	<b>942,04 €</b>	<b>62,60 €</b>

LesDC Bead<sup>TM</sup> représentent à elles seules, 25% du coût total du séjour (Figure 18), tandis que les DMI pour une chimio-embolisation lipiodol ne représentent que 2% du coût total du séjour (Figure 19).



**Figure 19 : Part des dépenses liées aux consommables et aux DMI dans une chimio-embolisation avec DC Bead<sup>TM</sup> par rapport aux autres dépenses liées au séjour**



**Figure 20 : Part des dépenses liées aux consommables et aux DMI dans une chimio-embolisation avec lipiodol par rapport aux autres dépenses liées au séjour.**

### 3.4.3. Coûts variables : « Autres consommables »

Les autres consommables représentent la seconde hypothèse pouvant expliquer l'écart de coût moyen de séjours entre les deux techniques (Tableau 16). En effet, le coût moyen des autres consommables pour l'intervention DC Bead<sup>TM</sup> est supérieur de 77,20 € au coût pour l'intervention lipiodol.

**Tableau 16 : Moyenne des coûts des autres consommables pour chaque type d'embolisation**

<b>GHM</b>	<b>Moyenne coûts autres consommables DCBead<sup>TM</sup></b>	<b>Moyenne coûts autres consommables Lipiodol</b>
07M061	465,49 €	365,02 €
07M062	390,80 €	408,91 €
07M063	393,70 €	300,79 €
07M064	98,55 €	
<b>Coût moyen autres consommables</b>	<b>442,44 €</b>	<b>365,24 €</b>

*Remarque :* on retrouve parfois l'utilisation de deux micro-cathéters, pouvant aller jusqu'à doubler la part de dépenses liées aux autres consommables. Cela s'explique :

- Par une stérilisation accidentelle le plus souvent,
- Ou plus rarement, par une difficulté extrême de cathétérisme.

Ces facteurs ne dépendent pas du type de chimio-embolisation.

### 3.5. Etude de rentabilité

La rentabilité se calcule par la différence entre le coût total du séjour et la recette obtenue pour ce même séjour.

$$\text{Rentabilité} = \text{Recette GHS} - \text{Coût total du séjour}$$

$$\text{Avec : Coût total séjour} = \text{Coût fixe} + \text{Coût variable}$$

Les coûts fixes et variables se décomposent comme suit (cf. Figure 3) :

$$\begin{aligned} \text{Coût fixe} = & \text{Total Dépenses Cliniques} + \text{Total Dépenses Médicotechniques} \\ & + \text{Total Dépenses de Logistique Générale} \\ & + \text{Total Dépenses de Logistique Médicale} \end{aligned}$$

Nous précisons que l'étude de la rentabilité n'est pas utilisée en tant que telle mais apparaît ici comme une méthode d'analyse de la finaçabilité. En effet, après avoir réalisé l'analyse de minimisation des coûts, nous avons souhaité approfondir l'étude de coût, afin de savoir si les techniques de chimio-embolisations sont finaçables et dans quelles mesures elles peuvent l'être ou non.

### 3.5.1. Rentabilité théorique

La rentabilité théorique est calculée à partir des recettes GHS théoriques fixées par l'arrêté du 27 février 2010 pour l'année 2010.

La recette théorique prend en compte le coefficient de minoration ou de majoration apporté au tarif GHS de base lorsque la durée de séjour dépasse les bornes hautes et/ou basses des GHM (cf. Partie 1, 3.2.1. Description des GHM).

Ainsi, on obtient la somme des rentabilités théoriques pour chacune des chimio-embolisations, détaillées par GHM (Figure 21).

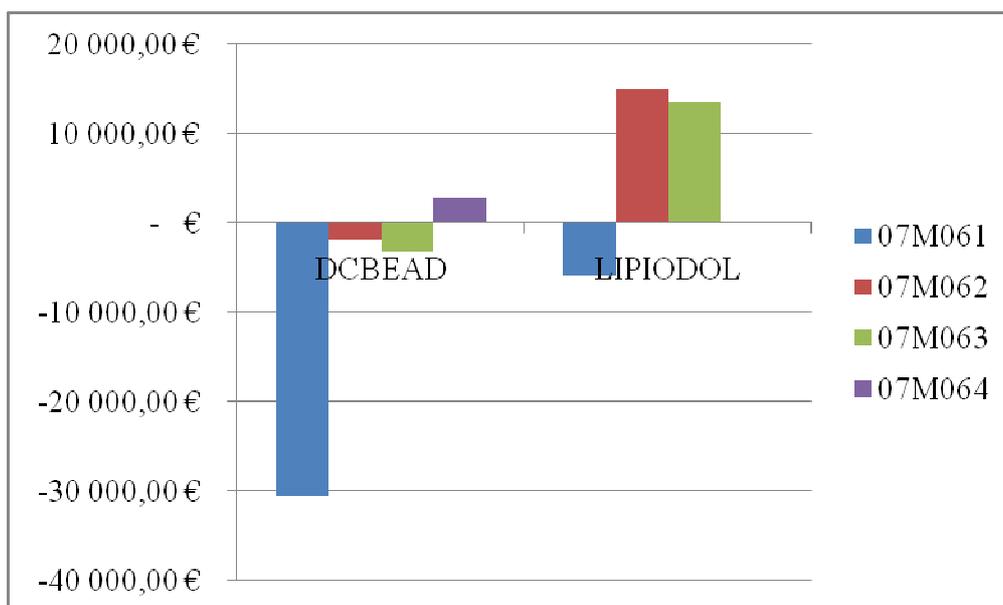
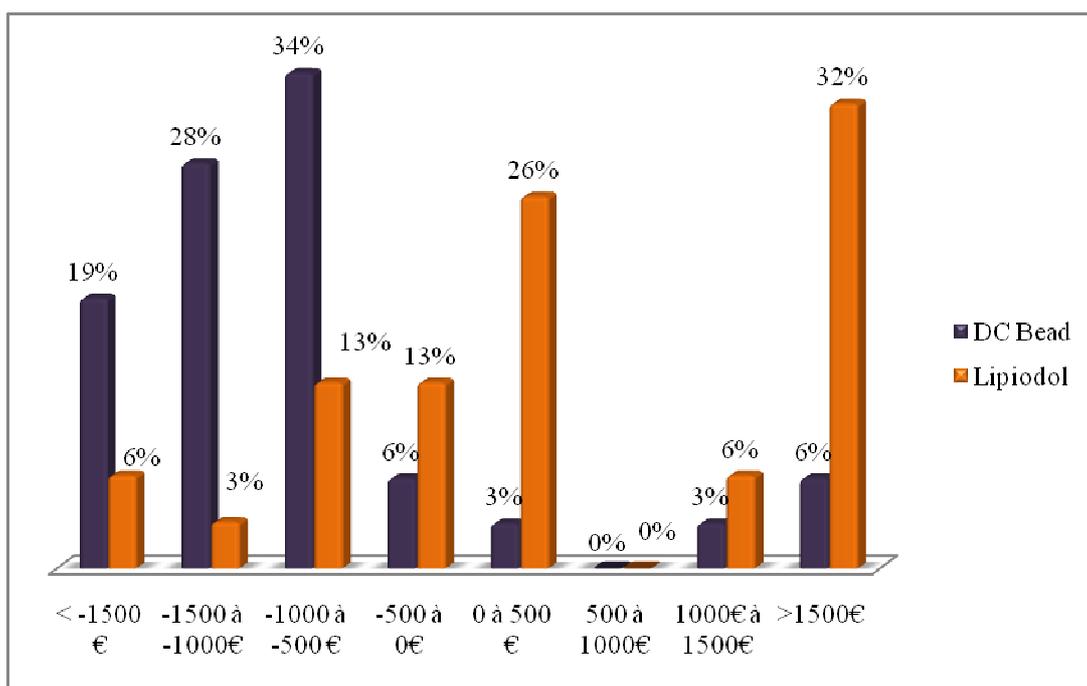


Figure 21 : Rentabilités théoriques par type d'embolisation et par GHM

Quel que soit le type d'embolisation, le tarif GHS théorique accordé pour le GHM 07M061 ne permet pas de couvrir les dépenses liées à la chimio-embolisation. Cependant, lorsque le séjour est coté dans le GHM 07M062, la technique de chimio-embolisation conventionnelle devient rentable tandis que la technique DC Bead™ reste déficitaire. Le même constat est fait pour le GHM 07M063. Concernant le GHM 07M064, la rentabilité de l'intervention DC Bead™ est positive.

Il est aussi intéressant d'observer la répartition des interventions par tranche de rentabilité théorique (Figure 22). On constate alors que 88% des chimio-embolisations DC Bead™ sont déficitaires, avec la plus grande partie des interventions se trouvant dans la tranche -500 à -1000€. Les interventions au lipiodol sont, pour leur majeure partie, rentables dans la tranche supérieure à 1500 €. Ces informations confirment les tendances générales et permettent d'écarter l'hypothèse selon laquelle la rentabilité ou le déficit ne serait dû qu'à un petit nombre d'interventions très rentables ou très déficitaires.



**Figure 22 : Histogramme montrant la répartition des interventions par tranche de rentabilité théorique et par type d'embolisation**

### 3.5.2. Rentabilité réelle

La rentabilité réelle est calculée à partir des recettes réelles obtenues auprès du Département d'Information Médicale.

Les recettes réelles peuvent différer des recettes GHS théoriques, notamment quand le recours à l'utilisation de molécules onéreuses remboursées en sus a été nécessaire, ces recettes peuvent aussi être modulées en fonction du taux de prise en charge du patient. Ainsi, nous étudions la rentabilité réelle en parallèle et nous observons que les rentabilités sont bien différentes des précédentes.

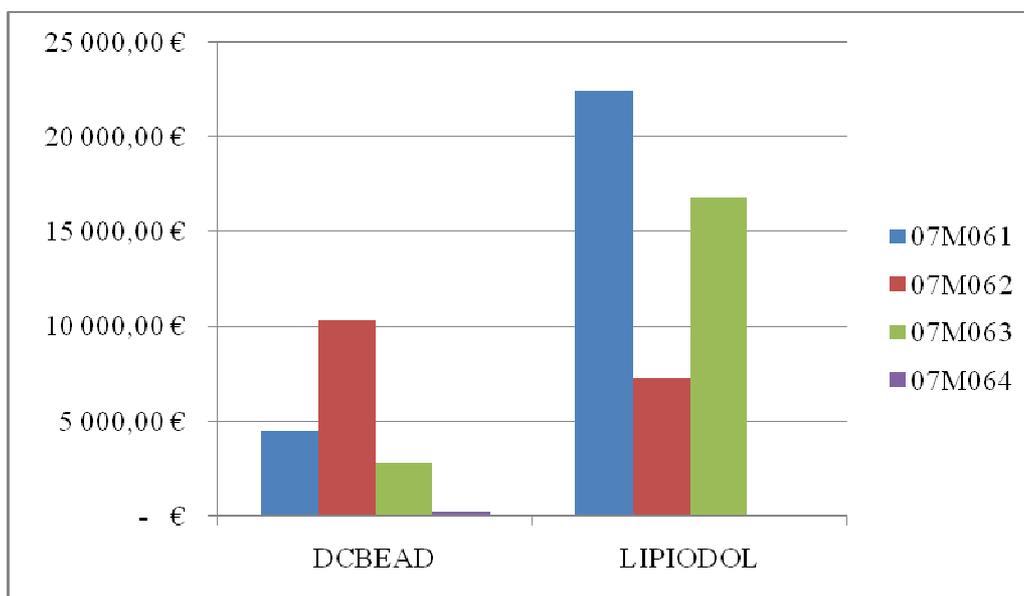


Figure 23 : Rentabilités réelles par type d'embolisation et par GHM

Globalement, les chimio-embolisations DC Bead<sup>TM</sup> sont finançables quel que soit le GHM. Il en est de même pour le GHM 07M061 pour l'intervention lipiodol, qui devient finançable.

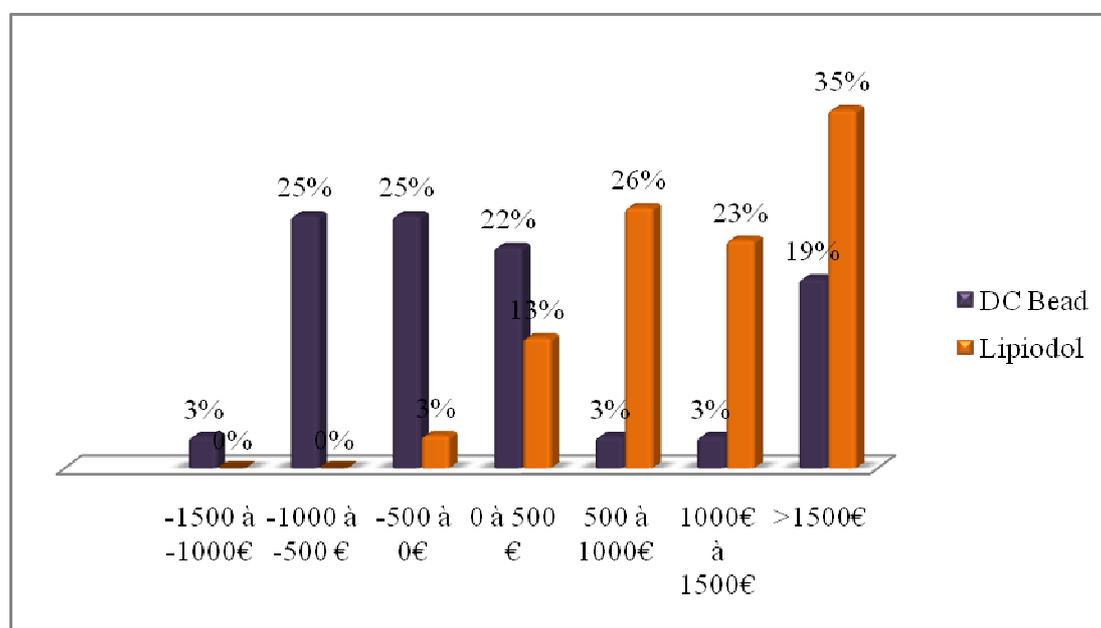
En complément de l'analyse des sommes de rentabilité, la répartition des interventions par rentabilité positive ou négative (Tableau 17, Figure 24) nous apporte de plus amples informations.

La chimio-embolisation DC Bead<sup>TM</sup> est finançable par le tarif GHS dans 47 % des cas contre 53% des cas où elle ne l'est pas. Pourtant, l'étude de la somme de rentabilité ne montre pas de déficit, cela s'explique probablement par les 19% d'interventions ayant une rentabilité supérieure à 1500 €.

Les interventions chimio-lipiodol, quant à elles, sont finançables par la recette réelle pour la très grande majorité (97%). On remarque cependant, un unique séjour à rentabilité réelle négative. L'analyse de ce cas particulier montre une dépense beaucoup plus élevée en « Autres consommables », celle-ci est due à l'utilisation d'un kit électrode pour ablation radio-fréquence COOL-TIP Ablation System Covidien, 694,00 € P.U.H.T. On constate que ce DM est utilisé assez rarement (3 interventions parmi les 63 étudiées ici).

**Tableau 17 : Nombre d'intervention ayant une rentabilité réelle positive ou négative par type d'embolisation et par GHM**

Type d'embolisation	GHM	Nombre d'intervention non rentable	Nombre d'intervention rentable
DC Bead™	07M061	16	10
	07M062	1	3
	07M063		1
	07M064		1
	<b>Total</b>	<b>17</b>	<b>15</b>
Lipiodol	07M061	1	19
	07M062		6
	07M063		5
	<b>Total</b>	<b>1</b>	<b>30</b>
<b>Total général</b>		<b>18</b>	<b>45</b>



**Figure 24 : Répartition des interventions par tranche de rentabilité réelle et par type d'embolisation**

# PARTIE 3

## DISCUSSION

# 1. Interprétation des résultats

## 1.1. Discussion de l'analyse de minimisation des coûts

Les données traitées dans cette étude mettent en évidence un surcoût significativement élevé pour un séjour de chimio-embolisation DC Bead<sup>TM</sup> par rapport à un séjour pour chimio-embolisation lipiodolée (1091,05 € en moyenne).

Nous identifions deux principaux postes de dépense qui peuvent être à l'origine de ces écarts :

- Les dépenses liées aux autres consommables composés des DM non implantables utilisés lors de l'acte (cathéter, guide, sonde, micro-cathéter). Cela s'explique en partie par la technique d'embolisation. En effet, lors d'une chimio-embolisation utilisant les DC Bead<sup>TM</sup>, le recours à l'utilisation de micro-cathéter (335,00 € P.U.H.T.) est quasi systématique alors qu'elle ne l'est pas du tout pour l'intervention lipiodol.
- Les DMI, agents d'embolisation, entraînent principalement l'écart de coût observé entre les deux techniques de chimio-embolisation. Un à deux flacons de DC Bead<sup>TM</sup> peuvent être utilisés pour cette technique (720,00 € P.U.H.T.) tandis que la technique au lipiodol utilise le GeliPutty<sup>®</sup> (24,11 €) ou des particules d'embolisation CeloNova (124,17 €).

## 1.2. Discussion de la rentabilité

Après avoir calculé les rentabilités réelles et théoriques, nous constatons une nette différence entre les résultats. En effet, les recettes réelles sont en moyenne 1,5 fois supérieures aux recettes théoriques, diminuant ainsi le surcoût ou augmentant la rentabilité. Ces écarts peuvent s'expliquer par plusieurs hypothèses :

- L'utilisation pendant le séjour de molécules onéreuses dont le remboursement n'est pas pris en compte dans le tarif GHS puisqu'elles font l'objet d'un remboursement en sus de celui-ci. Ces dépenses sont prises en compte dans les recettes réelles.
- Le taux de convergence du CHU de Nantes.

- Le taux de prise en charge du patient par l'assurance maladie. Le tarif facturé à l'assurance maladie est basé sur le tarif GHS. Le tarif facturé au patient ou à la mutuelle se base sur le prix à la journée fixé chaque année par l'ARS. Dans le cas où le patient est pris en charge à 100% par l'assurance maladie, la recette réelle se rapproche du tarif GHS théorique. Dans le cas où le patient est pris en charge à 80% par l'assurance maladie, les 20% restants sont tarifés à la journée d'hospitalisation. Plus le séjour sera long et plus la recette réelle s'écartera du tarif GHS théorique. Expliquant ainsi les disparités de recette entre séjours comparables.

Les recettes théoriques ont été utilisées pour la suite de l'évaluation des particules chargeables, afin de nous affranchir des biais dus au taux de prise en charge des patients notamment.

Les études de rentabilité théorique nous montrent que seulement 13% des interventions utilisant les DC Bead<sup>TM</sup> sont rentables, contre 65% pour les interventions lipiodol. Nous avons donc cherché à étudier dans quelles mesures ces microsphères chargeables pourraient devenir finançables.

### **1.2.1. Point mort de rentabilité**

Hypothèse 1 : A quel tarif, le flacon de DC Bead<sup>TM</sup> n'entraînerait-il pas de surcoût ?

Le prix des DMI est posé comme inconnu pour chacun de nos patients traités par chimio-embolisation DC Bead<sup>TM</sup>. En moyenne, pour que le coût total du séjour soit totalement financé par la recette GHS théorique, la part des dépenses liées à l'utilisation de DC Bead<sup>TM</sup> ne devrait pas dépasser 48,07 € par séjour.

Hypothèse 2 : Le distributeur des DCBead<sup>TM</sup> étant également un fabricant de micro-cathéter, nous imaginons un forfait « DMI + autres consommables ». A quel tarif ce forfait n'entraînerait-il pas de surcoût ?

Le prix des DMI et des autres consommables sont posés comme inconnus. Dans ce cas, pour que le séjour soit totalement financé par le tarif GHS, l'industriel devrait proposer un forfait « DMI + autres consommables » de 490,51 €

### 1.2.2. Ajustement du tarif GHS pour le GHM 07M061

Hypothèse 3 : La chimio-embolisation réalisée avec l'une ou l'autre des techniques ne peut être financée lorsque le séjour entre dans le GHM 07M061. Dans la démarche T2A actuelle, quel tarif GHS permettrait d'utiliser le chimio-embolisation sans entraîner de surcoût ?

Nous posons le tarif GHS correspondant au GHM 07M061 comme inconnu. Afin de couvrir en moyenne, le coût total d'un séjour de chimio-embolisation côté 07M061, le tarif GHS devrait être de 3301,31 €, soit une augmentation de 32% (796,16 €) du tarif 2010 (2505,15 €).

### 1.2.3. Ratio d'intervention lipiodol / DC Bead<sup>TM</sup>

Hypothèse 4 : Les interventions lipiodol sont globalement rentables, tandis que les interventions DC Bead<sup>TM</sup> sont globalement déficitaires (Tableau 16). Combien d'interventions lipiodol doit réaliser pour compenser le déficit moyen engendré par une intervention avec les DC Bead<sup>TM</sup>.

**Tableau 18 : Moyenne des rentabilités théoriques par type d'embolisation, détaillé par GHM**

<b>GHM</b>	<b>DC Bead<sup>TM</sup></b>	<b>Lipiodol</b>
07M061	- 1 175,75 €	- 296,09 €
07M062	- 454,86 €	2 497,46 €
07M063	- 3 102,41 €	2 964,03 €
07M064	2 918,76 €	
<b>Total général</b>	<b>- 1 017,89 €</b>	<b>770,42 €</b>

Il faut en moyenne 1,3 fois plus d'interventions lipiodol que de DC Bead<sup>TM</sup> pour ne pas être déficitaire. En réalité, en 2010, 75 interventions lipiodol, et 33 interventions DC Bead<sup>TM</sup> ont été réalisées, soit 2,3 fois plus d'interventions au lipiodol qu'avec les DC Bead<sup>TM</sup>, ce qui laisse supposer que le CHU de Nantes n'a globalement pas été déficitaire, pour les chimio-embolisations réalisées en 2010.

## 2. Limites de l'étude

Cette étude descriptive a permis de mettre en évidence un impact économique réel quant à l'utilisation des DC Bead<sup>TM</sup> en chimio-embolisation, cependant nous relevons quelques limites relatives à l'échantillon étudié :

- La population n'est pas appariée, cette étude n'a donc pas de valeur statistique
- Le peu de patients dans les GHM 07M063 et 07M064 entraînant une difficulté d'interprétation et de comparaison entre les deux types d'embolisation. Aucune comparaison possible pour le GHM 07M064 car il est absent du groupe lipiodol, associée à une difficulté d'interprétation pour les DC Bead<sup>TM</sup>, car il s'agit d'un unique séjour se trouvant hors des bornes GHM (durée de séjour inférieure à 10 jours).

## 3. Conclusion et perspectives pour une rationalisation des dépenses

L'analyse de minimisation des coûts qui a été menée nous permet de décrire un réel surcoût de la chimio-embolisation DC Bead<sup>TM</sup> comparée à l'utilisation du lipiodol pour le traitement de CHC au CHU de Nantes sur l'année 2010. Nos résultats rejoignent ainsi ceux publiés dans le Journal de l'Economie Médicale dans l'article « La chimiothérapie intra-artérielle : Est-ce une technique valorisée à son juste prix ? » [39], démontrant un surcoût annuel significativement élevé (étude réalisée sur 196 séjours durant l'année 2007 au CIAH Paul Brousse).

Cependant, une étude conduite par le CHU de Dijon [40] montre un coût global moins élevé pour la chimio-embolisation avec microsphères chargeables (HepaSphere<sup>TM</sup>) qu'avec chimio-embolisation conventionnelle. Les HepaSphere<sup>TM</sup> ont un coût intrinsèque inférieur aux DC Bead<sup>TM</sup> mais par ailleurs, nous avons observé certaines limites pouvant être à l'origine de biais. Premièrement, l'étude ne s'intéresse qu'à la première cure de chimio-embolisation, ce qui n'est pas un reflet de la prise en charge globale de patients atteints de CHC. D'autre part, les patients recrutés pour une chimio-embolisation avec HepaSphere<sup>TM</sup> sont ceux présentant un CHC uni- ou pauci-focal (inférieur ou égal à 3 nodules), tandis qu'en cas de CHC multifocal (supérieur à 3 nodules) ou diffus, une chimio-embolisation conventionnelle est proposée. Ce sont donc les patients atteints de CHC les plus simples qui

sont sélectionnés pour recevoir une chimio-embolisation avec HepaSphere™. Un autre point à noter est que l'étude s'est basée sur deux classifications de GHM, la v10C et la v11. Dans la v10C, il n'existait que deux niveaux de sévérité pour les GHM : 17M06V « Chimiothérapie pour autre tumeur, sans CMA » et 17M06W « Chimiothérapie pour autre tumeur, avec CMA » ; faisant directement passer les patients ayant des comorbidités dans le niveau de sévérité le plus élevé, le mieux rémunéré. Dans la version actuelle [5], quatre niveaux de sévérité sont détaillés, et les patients ayant des comorbidités se retrouvent moins bien valorisés (niveau 1 ou 2) [40] .

La critique principale faite à cette étude est qu'elle ne reflète pas la prise en charge globale par une sélection trop restrictive des patients atteints de CHC. Cependant, si elle n'est pas le reflet de la réalité de l'utilisation actuelle des DC Bead™, elle est peut-être le reflet de la sélection qui devrait être adoptée dans le but de les rendre économiquement acceptables pour les établissements de santé.

Au-delà de l'analyse des coûts, le présent travail montre la possibilité de financer les DC Bead™ pour le GHM 07M064. Dans le même esprit que l'étude analysée précédemment [40], il serait probablement intéressant de prolonger nos recherches en s'intéressant plus particulièrement à ce GHM. L'étude Precision V [38] ayant démontrée que les DC Bead™ offraient un bénéfice aux patients atteints de CHC à un stade avancé, cette nouvelle perspective prendrait alors tout son intérêt.

# CONCLUSION

Du point de vue d'un industriel, la mise sur le marché d'un dispositif médical innovant et onéreux reste un défi dans le contexte de financement hospitalier actuel. En attendant une éventuelle inscription sur la liste des produits remboursés en sus, la fixation du prix peut se faire suivant plusieurs stratégies.

La première consiste à s'aligner sur le prix des concurrents. Si tel est le cas, on considère que le produit concurrent entre dans le tarif GHS et qu'il est finançable, on suppose qu'il en sera de même pour notre nouveau produit.

La seconde stratégie consiste à étudier le tarif GHS afin de fixer un prix qui soit acceptable en fonction des bénéfices apportés. Dans cette optique, l'approche médico-économique apparaît comme essentielle en amont pour placer au mieux son produit sur le marché.

Une autre stratégie, plus risquée, consiste à ignorer le marché, notamment les prix concurrents et les budgets des clients. L'argumentaire commercial repose alors essentiellement sur les résultats des études cliniques. Dans le cas, où cette stratégie repose sur des études cliniques prouvant la supériorité du produit innovant, l'étude médico-économique (coût-bénéfice notamment) peut aider à convaincre les établissements de santé de faire ce choix. Dans le cas contraire, se pose alors la question du bénéfice apporté et il en va de la pérennité de son utilisation. Les DC Bead<sup>TM</sup> en tant que thérapie innovante se situent dans cette problématique. La présente étude met en évidence un surcoût de cette technique non acceptable pour le CHU de Nantes. Paradoxalement, elle apparaît comme incontournable d'un point de vue strictement réglementaire, face à la technique de référence qui nécessite une préparation de chimiothérapie extemporanée. Afin d'être conforme aux Bonnes Pratiques de Préparation, une revalorisation des tarifs GHS serait indispensable.

Malgré tout, sans avoir démontré la supériorité de la technique utilisant les DC Bead<sup>TM</sup> et en dépit de l'aspect réglementaire, doit-on rechercher les conditions dans lesquelles leur emploi reste économiquement acceptable ? Ou aurait-on tout intérêt à chercher une forme de lipiodol stable qui puisse répondre aux exigences réglementaires tout en étant finançable ?

# BIBLIOGRAPHIE

1. Bruix, J. and J.M. Llovet, *Major achievements in hepatocellular carcinoma*. Lancet, 2009. **373**(9664): p. 614-6.
2. Zeynep Or, T.R., *Principes et enjeux de la tarification à l'activité à l'hôpital (T2A)*. 2009, IRDES.
3. Santé, O.M.d.l., *International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems, 10th Revision*. 2007.
4. Maladie, A., *Classification Commune des Actes Médicaux*. 2011.
5. Ministère du travail, d.l.e.d.l.s., *Manuel des groupes homogènes de malades 11ème version de la classification*. 2ème révision (11c), Version 13.11c de la fonction groupage ed. 2011.
6. l'Hospitalisation, A.T.d.l.I.s., *Etude Nationale des Coûts à méthodologie Commune*. 2010.
7. Drummond, F., J. O'Brien, L. Stoddart, and W. Torrance, *Méthodes d'Evaluation Economique des Programmes de Santé*. 2ème édition ed. 1998: Economica. 330.
8. Santé, C.d.E.d.l., *Guide méthodologique pour l'évaluation économique des stratégies de santé, Recommandations méthodologiques* 2003.
9. Ferlay, J., H.R. Shin, F. Bray, et al., *Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008*. Int J Cancer, 2010. **127**(12): p. 2893-917.
10. Jemal, A., F. Bray, M.M. Center, et al., *Global cancer statistics*. CA Cancer J Clin, 2011. **61**(2): p. 69-90.
11. Brechot, C., D. Gozuacik, Y. Murakami, and P. Paterlini-Brechot, *Molecular bases for the development of hepatitis B virus (HBV)-related hepatocellular carcinoma (HCC)*. Semin Cancer Biol, 2000. **10**(3): p. 211-31.
12. Okuda, K., *Hepatocellular carcinoma--history, current status and perspectives*. DigLiver Dis, 2002. **34**(9): p. 613-6.
13. Borbath, I., *Le carcinome hépatocellulaire : du diagnostic au traitement*. Louvain Médical, 2008. **127**: p. 31-40.
14. Anthony, P.P., K.G. Ishak, N.C. Nayak, et al., *The morphology of cirrhosis. Recommendations on definition, nomenclature, and classification by a working group sponsored by the World Health Organization*. J ClinPathol, 1978. **31**(5): p. 395-414.
15. Talagas, M. and J. Leduc, *Module 10 : Cancérologie, oncohématologie*, ed. Estem. 2006. 512.

16. Trevisani, F., P.E. D'Intino, G.L. Grazi, et al., *Clinical and pathologic features of hepatocellular carcinoma in young and older Italian patients*. *Cancer*, 1996. **77**(11): p. 2223-32.
17. Sherman, M., *Alphafetoprotein: an obituary*. *J Hepatol*, 2001. **34**(4): p. 603-5.
18. Bruix, J. and M. Sherman, *Management of hepatocellular carcinoma*. *Hepatology*, 2005. **42**(5): p. 1208-36.
19. Burrel, M., J.M. Llovet, C. Ayuso, et al., *MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: an explant correlation*. *Hepatology*, 2003. **38**(4): p. 1034-42.
20. hépatocellulaire, T.N.d.C.D.C., *Carcinome hépatocellulaire (cancer primitif du foie)*. 2010.
21. Llovet, J.M., C. Bru, and J. Bruix, *Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification*. *Semin Liver Dis*, 1999. **19**(3): p. 329-38.
22. Llovet, J.M., A. Burroughs, and J. Bruix, *Hepatocellular carcinoma*. *Lancet*, 2003. **362**(9399): p. 1907-17.
23. Barbare, J.C., O. Bouche, F. Bonnetain, et al., *Randomized controlled trial of tamoxifen in advanced hepatocellular carcinoma*. *J ClinOncol*, 2005. **23**(19): p. 4338-46.
24. Grimaldi, C., H. Bleiberg, F. Gay, et al., *Evaluation of antiandrogen therapy in unresectable hepatocellular carcinoma: results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer multicentric double-blind trial*. *J ClinOncol*, 1998. **16**(2): p. 411-7.
25. Hépatocellulaire, G.d.E.e.d.T.d.C., *Randomized trial of leuprorelin and flutamide in male patients with hepatocellular carcinoma treated with tamoxifen*. *Hepatology*, 2004. **40**(6): p. 1361-9.
26. Llovet, J.M., M. Sala, L. Castells, et al., *Randomized controlled trial of interferon treatment for advanced hepatocellular carcinoma*. *Hepatology*, 2000. **31**(1): p. 54-8.
27. Llovet, J.M., S. Ricci, V. Mazzaferro, et al., *Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma*. *N Engl J Med*, 2008. **359**(4): p. 378-90.
28. Llovet, J.M., A.M. Di Bisceglie, J. Bruix, et al., *Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma*. *J Natl Cancer Inst*, 2008. **100**(10): p. 698-711.
29. Lo, C.M., H. Ngan, W.K. Tso, et al., *Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma*. *Hepatology*, 2002. **35**(5): p. 1164-71.

30. Llovet, J.M., M.I. Real, X. Montana, et al., *Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial*.Lancet, 2002. **359**(9319): p. 1734-9.
31. Llovet, J.M. and J. Bruix, *Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival*.Hepatology, 2003. **37**(2): p. 429-42.
32. Camma, C., F. Schepis, A. Orlando, et al., *Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: meta-analysis of randomized controlled trials*. Radiology, 2002. **224**(1): p. 47-54.
33. Laurent, A., *Microspheres and nonspherical particles for embolization*. Tech VascIntervRadiol, 2007. **10**(4): p. 248-56.
34. Salem, R., R.J. Lewandowski, M.F. Mulcahy, et al., *Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes*.Gastroenterology, 2011. **138**(1): p. 52-64.
35. Pouponneau, P., *Microparticules magnétiques thérapeutiques pour la chimio-embolisation ciblée du foie*, in *Institut du Génie Biomédical, Ecole polytechnique de Montréal*. 2011, Montréal. p. 168.
36. Namur, J., S.J. Citron, M.T. Sellers, et al., *Embolization of hepatocellularcarcinomawithdrug-elutingbeads: Doxorubicin tissue concentration and distribution in patient liver explants*. J Hepatol, 2011.
37. de Luis, E., J.I. Bilbao, J.A. de Ciercoles, et al., *In vivo evaluation of a new embolicsphericalparticle (HepaSphere) in a kidney animal model*.CardiovascInterventRadiol, 2008. **31**(2): p. 367-76.
38. Lammer, J., K. Malagari, T. Vogl, et al., *Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study*.CardiovascInterventRadiol, 2010. **33**(1): p. 41-52.
39. Samir Bouam, Luc-Antoine Veilhan, Zohra Bouazza, and J. Frenkiel, *La chimiothérapie intra artérielle hépatique : Est-ce une technique valorisée à son juste prix ?*Journal d'EconomieMedicale, 2009. **27**: p. 263-267.
40. Malbranche, C., M. Boulin, B. Guiu, et al., *[Economic impact of transarterial chemoembolization with drug eluting beads in the treatment of hepatocellular carcinoma]*.Bull Cancer, 2011. **98**(6): p. 671-8.

# ANNEXES

<b>Annexe 1</b>	Mode opératoire préparation DC Bead™.....	73
<b>Annexe 2</b>	Tableau données cliniques et économiques.....	74
<b>Annexe 3</b>	Détail des coûts variables.....	76

# Annexe 1 : Mode opératoire préparation DC Bead™

## Chargement de DC Bead® effectué avec une SOLUTION DE DOXORUBICINE



Après le chargement, la solution dans la seringue conserve en partie sa coloration rouge comme illustré, ce qui est normal et n'indique pas l'échec du chargement de DC Bead®.

Dose de doxorubicine injectée	Nombre de facteurs de croissance de 50 mg (1 mg par ml)	Nombre de facteurs de croissance de DC Bead
50 mg	1	1
100 mg	2	2
150 mg	3	3

Stabilité physico-chimique	DC Bead 100-700 µm
DC Bead chargé avec le doxorubicine (1 mg/ml)	11 jours à 37 °C
DC Bead chargé avec de la doxorubicine (1 mg/ml) dans un flacon de conditionnement	7 jours à 37 °C

Temps de chargement pour 50 mg ou 70 mg maximum de doxorubicine par facteur de DC Bead

Appartenance de la doxorubicine	100-300 µm (10 mg / 10 mg Doxor. / Fact.)		300-500 µm (10 mg / 10 mg Doxor. / Fact.)		500-700 µm (10 mg / 10 mg Doxor. / Fact.)	
	50 mg	70 mg	50 mg	70 mg	50 mg	70 mg
50 %	2	2	2	2	2	2
60 %	3	3	3	3	3	3
70 %	3	3	3	3	3	3

Le chargement et la préparation de DC Bead doivent se faire en suivant les procédures adaptées à l'usage et aux conditions actuelles.

**Étape 1**

Filter le capuchon du (des) facteur(s) de DC Bead sans retirer la partie métallique autour du bouchon. Pour les doses > 50 mg, plus d'une seringue est nécessaire pour le chargement de la solution de DC Bead - doxorubicine. Transférer le contenu de chaque facteur de DC Bead dans une seringue de 50-60 ml à faible d'une aiguille de calibre 18 (ou équivalent).

**Étape 4**

Une fois le temps de chargement écoulé, expulser le liquide en excès de la seringue. Utiliser une aiguille à filtre de 5 microns si nécessaire pour plus de fluidité.

**Étape 2**

Expulser la solution de conditionnement en excès de la seringue. Utiliser une aiguille à filtre de 5 microns si nécessaire pour plus de fluidité.

**Étape 5**

Pour préparer le DC Bead chargé pour l'injection, ajouter 5 à 10 ml de produit de conditionnement linéique par ml de DC Bead et mélanger délicatement pour obtenir une bonne suspension. Injecter la solution à une vitesse de 1 ml par minute.

**Étape 3**

Après dans la seringue contenant le DC Bead, le dose requise de doxorubicine puis laisser reposer à 37 °C pendant le temps de chargement requis.

Une fois le chargement, agit délicatement le mélange à plusieurs reprises.



## Annexe 2 : Tableau données cliniques et économiques

Numéro intervention	Age (ans)	Date intervention	Durée séjour (j)	GHM	GHS	Coût fixe	Coût variable	Coûts totaux	Recette séjour théorique 2011	Rentabilité théorique	Recette séjour réelle	Rentabilité réelle
Bead-1	53	07/04/10	5	07M061	2524	2 500,69 €	487,65 €	3 921,99 €	2 505,15 €	- 1 416,84 €	4 003,20 €	81,21 €
Bead-2	63	15/11/10	3	07M061	2524	1 500,41 €	71,67 €	3 242,30 €	2 505,15 €	- 737,15 €	2 829,60 €	- 412,70 €
Bead-3	80	14/12/10	3	07M062	2525	1 148,13 €	397,92 €	3 372,17 €	4 933,84 €	1 561,67 €	2 829,60 €	- 542,57 €
Bead-4	70	25/03/10	5	07M061	2524	2 500,69 €	38,65 €	3 472,99 €	2 505,15 €	- 967,84 €	4 003,30 €	530,31 €
Bead-5	58	11/03/10	21	07M062	2525	8 036,90 €	376,55 €	9 503,00 €	4 933,84 €	- 4 569,16 €	16 756,26 €	7 253,26 €
Bead-6	51	14/06/10	4	07M061	2524	2 000,55 €	430,65 €	3 364,85 €	2 505,15 €	- 859,70 €	3 206,24 €	- 158,61 €
Bead-7	52	13/10/10	5	07M061	2524	2 500,69 €	1 498,65 €	4 938,44 €	2 505,15 €	- 2 414,44 €	4 704,00 €	- 234,44 €
Bead-8	56	22/06/10	4	07M061	2524	2 000,55 €	490,80 €	3 425,00 €	2 505,15 €	- 919,85 €	3 206,24 €	- 218,76 €
Bead-9	77	03/11/10	3	07M061	2524	1 500,41 €	373,05 €	3 543,68 €	2 505,15 €	- 1 038,53 €	2 829,60 €	- 714,08 €
Bead-10	63	29/11/10	3	07M061	2524	1 500,41 €	397,30 €	3 567,93 €	2 505,15 €	- 1 062,78 €	2 829,60 €	- 738,33 €
Bead-11	57	04/05/10	4	07M061	2524	2 000,55 €	375,80 €	3 310,00 €	2 505,15 €	- 804,85 €	9 390,00 €	6 080,00 €
Bead-12	58	06/12/10	10	07M061	2524	5 001,38 €	395,35 €	6 335,38 €	2 505,15 €	- 3 830,23 €	9 390,00 €	3 054,62 €
Bead-13	58	30/12/10	9	07M063	2526	3 311,04 €	393,70 €	5 628,41 €	6 623,55 €	- 3 102,41 €	8 452,80 €	2 824,39 €
Bead-14	57	16/03/10	4	07M061	2524	2 000,55 €	432,80 €	3 367,00 €	2 505,15 €	- 861,85 €	3 206,24 €	- 160,76 €
Bead-15	57	02/06/10	4	07M061	2524	2 000,55 €	881,92 €	3 816,57 €	2 505,15 €	- 1 292,57 €	3 206,24 €	- 610,33 €
Bead-16	68	23/03/10	4	07M061	2524	2 000,55 €	576,70 €	3 510,90 €	2 505,15 €	- 1 005,75 €	3 206,24 €	- 304,66 €
Bead-17	68	12/07/10	4	07M061	2524	2 000,55 €	386,45 €	3 321,10 €	2 505,15 €	- 797,10 €	3 206,24 €	- 114,86 €
Bead-18	63	08/03/10	4	07M061	2524	2 000,55 €	38,65 €	2 972,85 €	2 505,15 €	- 467,70 €	3 206,24 €	233,39 €
Bead-19	65	16/06/11	4	07M061	2524	2 000,55 €	38,65 €	2 973,30 €	2 505,15 €	- 449,30 €	3 206,24 €	232,94 €
Bead-20	61	29/07/10	5	07M064	2527	2 015,58 €	98,55 €	3 704,79 €	6 623,55 €	2 918,76 €	4 003,30 €	298,51 €
Bead-21	61	01/12/10	3	07M061	2524	1 500,41 €	687,77 €	3 858,85 €	2 505,15 €	- 1 334,85 €	2 829,60 €	- 1 029,25 €
Bead-22	67	15/04/10	4	07M061	2524	2 000,55 €	474,30 €	3 408,50 €	2 505,15 €	- 903,35 €	3 206,24 €	- 202,26 €
Bead-23	75	15/12/10	4	07M061	2524	2 000,55 €	368,15 €	3 307,35 €	2 505,15 €	- 802,20 €	3 766,80 €	459,45 €
Bead-24	78	19/04/10	3	07M061	2524	1 500,41 €	752,45 €	3 186,51 €	2 505,15 €	- 681,36 €	2 409,18 €	- 777,33 €
Bead-25	65	26/04/10	3	07M061	2524	1 500,41 €	573,70 €	3 007,76 €	2 505,15 €	- 502,61 €	2 409,18 €	- 598,58 €
Bead-26	70	05/05/10	6	07M061	2524	3 000,83 €	438,70 €	4 373,18 €	2 505,15 €	- 1 868,03 €	4 800,36 €	427,18 €
Bead-27	68	05/10/10	6	07M062	2525	2 296,26 €	415,08 €	3 800,89 €	4 933,84 €	1 132,95 €	5 687,04 €	1 886,15 €
Bead-28	66	18/05/10	5	07M061	2524	2 500,69 €	553,70 €	3 988,04 €	2 505,15 €	- 1 482,89 €	4 003,30 €	15,26 €
Bead-29	66	20/10/10	6	07M061	2524	3 000,83 €	576,70 €	4 516,63 €	2 505,15 €	- 1 992,63 €	5 641,20 €	1 124,57 €
Bead-30	62	24/11/10	7	07M062	2525	2 678,97 €	373,65 €	4 878,74 €	4 933,84 €	55,10 €	6 631,88 €	1 753,14 €
Bead-31	63	04/11/10	3	07M061	2524	1 500,41 €	384,70 €	3 555,33 €	2 505,15 €	- 1 050,18 €	2 829,60 €	- 725,73 €
Bead-32	63	09/12/10	3	07M061	2524	1 500,41 €	377,77 €	3 548,85 €	2 505,15 €	- 1 024,85 €	2 829,60 €	- 719,25 €

Numéro intervention	Age (ans)	Date intervention	Durée séjour (j)	GHM	GHS	Coût fixe	Coût variable	Coûts totaux	Recette séjour théorique 2011	Rentabilité théorique	Recette séjour réelle	Rentabilité réelle
Lipiodol-1	56	24/08/10	9	07M063	2526	3 311,04 €	376,20 €	4 135,09 €	6 623,55 €	2 488,46 €	7 191,54 €	3 056,45 €
Lipiodol-2	56	14/12/10	5	07M063	2526	1 839,47 €	393,91 €	2 705,49 €	6 623,55 €	3 918,06 €	4 704,00 €	1 998,51 €
Lipiodol-3	64	16/12/10	3	07M061	2524	1 500,41 €	384,25 €	2 389,55 €	2 505,15 €	115,60 €	2 829,60 €	440,05 €
Lipiodol-4	59	13/12/10	6	07M061	2524	3 000,83 €	52,88 €	3 424,25 €	2 505,15 €	- 919,10 €	5 659,20 €	2 234,95 €
Lipiodol-5	68	31/08/10	7	07M062	2525	2 678,97 €	537,45 €	3 628,87 €	4 933,84 €	1 304,97 €	6 298,12 €	2 669,25 €
Lipiodol-6	48	01/07/10	3	07M061	2524	1 500,41 €	378,35 €	2 135,31 €	2 505,15 €	369,84 €	2 409,18 €	273,87 €
Lipiodol-7	83	07/12/10	7	07M061	2524	3 500,97 €	482,98 €	4 207,60 €	2 505,15 €	- 1 702,45 €	6 578,40 €	2 370,80 €
Lipiodol-8	79	13/04/10	4	07M062	2525	1 530,84 €	390,75 €	2 277,04 €	4 933,84 €	2 656,80 €	3 206,24 €	929,20 €
Lipiodol-9	79	17/08/10	3	07M062	2525	1 148,13 €	380,10 €	1 908,34 €	4 933,84 €	3 025,50 €	2 409,18 €	500,84 €
Lipiodol-10	75	25/05/10	3	07M061	2524	1 500,41 €	1 071,75 €	2 795,82 €	2 505,15 €	- 290,67 €	2 409,18 €	- 386,64 €
Lipiodol-11	62	23/11/10	4	07M061	2524	2 000,55 €	387,85 €	2 612,06 €	2 505,15 €	- 106,91 €	3 766,80 €	1 154,74 €
Lipiodol-12	66	12/10/10	7	07M063	2526	2 575,25 €	390,86 €	3 415,18 €	6 623,55 €	3 208,37 €	6 631,88 €	3 216,70 €
Lipiodol-13	75	30/11/10	4	07M061	2524	2 000,55 €	382,25 €	2 706,52 €	2 505,15 €	- 201,37 €	3 766,80 €	1 060,28 €
Lipiodol-14	80	08/11/10	5	07M061	2524	2 500,69 €	456,47 €	3 280,88 €	2 505,15 €	- 775,73 €	4 704,00 €	1 423,12 €
Lipiodol-15	70	23/09/10	5	07M061	2524	2 500,69 €	495,10 €	3 252,34 €	2 505,15 €	- 747,19 €	4 704,00 €	1 451,66 €
Lipiodol-16	70	26/11/10	3	07M061	2524	1 500,41 €	390,00 €	2 205,41 €	2 505,15 €	299,73 €	2 829,60 €	624,19 €
Lipiodol-17	63	27/04/10	4	07M062	2525	1 530,84 €	380,10 €	2 266,39 €	4 933,84 €	2 667,45 €	3 206,24 €	939,85 €
Lipiodol-18	68	30/03/10	4	07M062	2525	1 530,84 €	377,20 €	2 263,49 €	4 933,84 €	2 670,35 €	3 206,24 €	942,75 €
Lipiodol-19	62	26/04/10	5	07M061	2524	2 500,69 €	1 073,35 €	3 830,59 €	2 505,15 €	- 1 325,44 €	4 021,30 €	190,71 €
Lipiodol-20	74	20/09/10	10	07M063	2526	3 678,93 €	42,20 €	4 225,98 €	6 623,55 €	2 397,57 €	9 390,00 €	5 164,02 €
Lipiodol-21	74	29/11/10	4	07M061	2524	2 000,55 €	42,20 €	2 299,75 €	2 505,15 €	205,39 €	3 766,80 €	1 467,05 €
Lipiodol-22	67	02/09/10	3	07M061	2524	1 500,41 €	379,35 €	2 136,31 €	2 505,15 €	368,84 €	2 829,60 €	693,29 €
Lipiodol-23	60	16/09/10	4	07M061	2524	2 000,55 €	45,10 €	2 245,20 €	2 505,15 €	259,95 €	3 784,80 €	1 539,60 €
Lipiodol-24	80	31/08/10	4	07M062	2525	1 530,84 €	387,85 €	2 274,14 €	4 933,84 €	2 659,70 €	3 486,52 €	1 212,38 €
Lipiodol-25	66	04/05/10	3	07M061	2524	1 500,41 €	382,25 €	2 196,21 €	2 505,15 €	308,94 €	2 409,18 €	212,97 €
Lipiodol-26	66	29/06/10	4	07M061	2524	2 000,55 €	383,25 €	2 697,80 €	2 505,15 €	- 192,66 €	3 206,24 €	508,44 €
Lipiodol-27	60	09/09/10	9	07M063	2526	3 311,04 €		3 815,89 €	6 623,55 €	2 807,66 €	8 452,80 €	4 636,91 €
Lipiodol-28	61	21/09/10	9	07M061	2524	4 501,24 €	42,20 €	4 856,99 €	2 505,15 €	- 2 351,84 €	8 452,80 €	3 595,81 €
Lipiodol-29	62	30/09/10	2	07M061	2524	1 000,28 €	41,55 €	1 241,37 €	2 505,15 €	1 263,78 €	1 892,40 €	651,03 €
Lipiodol-30	73	14/10/10	5	07M061	2524	2 500,69 €	381,32 €	3 138,56 €	2 505,15 €	- 633,41 €	4 704,00 €	1 565,44 €
Lipiodol-31	66	13/12/10	4	07M061	2524	2 000,55 €	48,00 €	2 372,27 €	2 505,15 €	132,88 €	3 766,80 €	1 394,53 €

### Annexe 3 : Détail des coûts variables

Numéro intervention	Autres consommables	DMI	Numéro intervention	Autres consommables	DMI
Bead-1	487,65 €	734,10 €	Lipiodol-1	376,20 €	- €
Bead-2	71,67 €	1 470,67 €	Lipiodol-2	393,91 €	24,11 €
Bead-3	397,92 €	1 470,67 €	Lipiodol-3	384,25 €	305,34 €
Bead-4	38,65 €	734,10 €	Lipiodol-4	52,88 €	171,00 €
Bead-5	376,55 €	734,10 €	Lipiodol-5	537,45 €	57,00 €
Bead-6	430,65 €	734,10 €	Lipiodol-6	378,35 €	57,00 €
Bead-7	1 498,65 €	739,10 €	Lipiodol-7	482,98 €	24,11 €
Bead-8	490,80 €	734,10 €	Lipiodol-8	390,75 €	- €
Bead-9	373,05 €	1 470,67 €	Lipiodol-9	380,10 €	24,11 €
Bead-10	397,30 €	1 470,67 €	Lipiodol-10	1 071,75 €	24,11 €
Bead-11	375,80 €	734,10 €	Lipiodol-11	387,85 €	24,11 €
Bead-12	395,35 €	739,10 €	Lipiodol-12	390,86 €	1,22 €
Bead-13	393,70 €	1 475,67 €	Lipiodol-13	382,25 €	124,17 €
Bead-14	432,80 €	734,10 €	Lipiodol-14	456,47 €	124,17 €
Bead-15	881,92 €	734,10 €	Lipiodol-15	495,10 €	57,00 €
Bead-16	576,70 €	734,10 €	Lipiodol-16	390,00 €	115,00 €
Bead-17	386,45 €	734,10 €	Lipiodol-17	380,10 €	- €
Bead-18	38,65 €	734,10 €	Lipiodol-18	377,20 €	- €
Bead-19	38,65 €	734,10 €	Lipiodol-19	1 073,35 €	57,00 €
Bead-20	98,55 €	734,10 €	Lipiodol-20	42,20 €	57,00 €
Bead-21	687,77 €	1 470,67 €	Lipiodol-21	42,20 €	57,00 €
Bead-22	474,30 €	734,10 €	Lipiodol-22	379,35 €	57,00 €
Bead-23	368,15 €	739,10 €	Lipiodol-23	45,10 €	- €
Bead-24	752,45 €	734,10 €	Lipiodol-24	387,85 €	- €
Bead-25	573,70 €	734,10 €	Lipiodol-25	382,25 €	114,00 €
Bead-26	438,70 €	734,10 €	Lipiodol-26	383,25 €	114,00 €
Bead-27	415,08 €	734,10 €	Lipiodol-27		57,00 €
Bead-28	553,70 €	734,10 €	Lipiodol-28	42,20 €	114,00 €
Bead-29	576,70 €	739,10 €	Lipiodol-29	41,55 €	- €
Bead-30	373,65 €	1 470,67 €	Lipiodol-30	381,32 €	57,00 €
Bead-31	384,70 €	1 470,67 €	Lipiodol-31	48,00 €	124,17 €
Bead-32	377,77 €	1 470,67 €			

**Nom – Prénoms :** AUDUREAU Delphine Marie Anna

**Titre de la thèse :** Enjeux économiques et choix stratégiques dans l'utilisation de thérapies innovantes à l'hôpital. Application au traitement de l'hépatocarcinome par chimio-embolisation.

---

**Résumé de la thèse :**

L'hépatocarcinome ou carcinome hépatocellulaire (CHC), est placé au cinquième rang des cancers les plus fréquents chez l'homme et est la seconde cause de décès par cancer dans le monde. La stratégie thérapeutique la plus adaptée, pour un CHC non résécable, non métastatique est la chimio-embolisation pour laquelle on trouve actuellement deux techniques. La chimio-embolisation conventionnelle composée d'une émulsion doxorubicine-lipiodol suivie d'une embolisation, technique peu coûteuse. Et la chimio-embolisation à l'aide de microsphères chargeables de doxorubicine, DC Bead<sup>TM</sup>, thérapie innovante mais onéreuse. Cette technique innovante apporte certains avantages pratiques et un confort d'utilisation mais n'a pas prouvé sa supériorité en termes de durée de survie des patients. Pourtant déjà largement utilisée, très peu de données sur le coût de l'utilisation des DC Bead<sup>TM</sup> sont disponibles. C'est pourquoi nous avons motivé cette analyse de minimisation des coûts, rétrospective sur l'année 2010. L'objectif primaire a été de rechercher la technique entraînant le moins de coût. Nos résultats mettent en évidence que l'utilisation de DC Bead<sup>TM</sup> entraîne un surcoût significativement élevé. De plus, l'étude de la rentabilité montre que cette technique n'est pas finançable par le tarif GHS. Se pose alors la question de la pérennité de l'utilisation des DC Bead<sup>TM</sup> sans supériorité clinique démontrée.

---

**MOTS CLES :** chimio-embolisation, microsphères, hépatocarcinome, coûts

---

**JURY**

**PRESIDENT :** M. Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie, Doyen de la Faculté de Pharmacie de Nantes

**ASSESEURS :** M. Gaël GRIMANDI, Pharmacien hospitalier CHU de Nantes, Professeur à la Faculté de Pharmacie de Nantes  
M. Benoît LEFRANC, Pharmacien hospitalier CHU de La Rochelle  
Dr Christophe PERRET, Praticien hospitalier CHU de Nantes  
Dr Romain GUILLE, Praticien hospitalier CHU de Nantes  
Mme Muriel GRANGER, Pharmacien industriel BOSTON SCIENTIFIC SAS 14, place Georges Pompidou 78180 Montigny le Bretonneux

---