



**ÉVALUATION DES SYSTÈMES
D'ALARME DANS LE TRAITEMENT DE
L'ÉNURÉSIE NOCTURNE PRIMAIRE
MONOSYMPATOMIQUE**

Mars 2003

**Service évaluation technologique
Service évaluation économique**

*Pour recevoir la liste des publications de l'Anaes, il vous suffit d'envoyer vos coordonnées
à l'adresse ci-dessous ou consulter notre site : www.anaes.fr*

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays.
Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit du présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'ANAES est illicite et constitue une contrefaçon. Conformément aux dispositions du Code de la propriété intellectuelle, seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées.

Ce document a été réalisé en Mai 2003. Il peut être commandé (frais de port compris) auprès de :

Anaes (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé)

Service communication

2, avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX – Tél. : 01 55 93 70 00 – Fax : 01 55 93 74 00

© 2003. Anaes

ISBN :

Prix :

AVANT-PROPOS

La médecine connaît un développement accéléré de nouvelles technologies, à visées préventive, diagnostique et thérapeutique, qui conduisent les décideurs de santé et les praticiens à faire des choix et à établir des stratégies, en fonction de critères de sécurité, d'efficacité et d'utilité.

L'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) évalue ces différentes stratégies, réalise une synthèse des informations disponibles et diffuse ses conclusions à l'ensemble des partenaires de santé. Son rôle consiste à apporter une aide à la décision, qu'elle soit individuelle ou collective, pour :

- éclairer les pouvoirs publics sur l'état des connaissances scientifiques, leur implication médicale, organisationnelle ou économique et leur incidence en matière de santé publique ;
- aider les établissements de soins à répondre au mieux aux besoins des patients dans le but d'améliorer la qualité des soins ;
- aider les professionnels de santé à élaborer et à mettre en pratique les meilleures stratégies préventives, diagnostiques et thérapeutiques selon les critères requis.

Ce document répond à cette mission. Les informations qui y sont contenues ont été élaborées dans un souci de rigueur, en toute indépendance, et sont issues tant de la revue de la littérature internationale que de la consultation d'experts dans le cadre d'une étude d'évaluation technologique et économique.

Alain COULOMB
Directeur général

L'ÉQUIPE

Ce travail a été réalisé par :

Le D^r Emmanuel CORBILLON, sous la direction du D^r Bertrand XERRI, responsable du service évaluation technologique ;

M^{lle} Anne-Isabelle POULLIÉ, économiste, sous la direction de M^{me} Catherine RUMEAU-PICHON, responsable du service évaluation économique.

La recherche documentaire a été effectuée par :

M^{me} Christine DEVAUD et M^{me} Mireille CECCHIN, documentalistes et M^{me} Renée CARDOSO, assistante documentaliste, sous la direction de M^{me} Rabia BAZI, responsable du service documentation.

Le secrétariat a été effectué par M^{lle} Sabrina MISSOUR.

GROUPE DE TRAVAIL

P^r D. AUBERT, chirurgien pédiatrique, Besançon

P^r M. SCHMITT, chirurgien pédiatrique, Nancy

P^r M. FISCHBACH, pédiatre, Strasbourg

D^r A. RAES, pédiatre, Belgique

D^r J. VAN DE WALLE, pédiatre, Belgique

D^r A. VAN EGROO, pédiatre, Lille

D^r F. BOUISSOU, pédiatre néphrologue, Toulouse

P^r P. COCHAT, pédiatre néphrologue, Paris

D^r V. DESVIGNES, pédiatre néphrologue, Chamalières

P^r E. AUTRET-LECA, pharmacologue, Tours

D^r C. CHAIX-COUTURIER, santé publique, Paris

Nous remercions M^{me} Sabine MANIFICAT et M^r Olivier CHASSANY qui ont accepté de nous faire part de leurs commentaires sur les aspects psycho-sociaux de cette étude.

SOMMAIRE

| | |
|--|-----------|
| LISTE DES ABRÉVIATIONS | 8 |
| RÉSUMÉ..... | 9 |
| INTRODUCTION | 11 |
| GÉNÉRALITÉS | 12 |
| I. DÉFINITION ET CLASSIFICATIONS DE L'ÉNURÉSIE..... | 12 |
| II. TYPES D'ÉNURÉSIE | 12 |
| III. ÉTIOLOGIES | 12 |
| IV. L'ÉNURÉSIE NOCTURNE : UN SYMPTÔME FRÉQUENT..... | 13 |
| V. THÉRAPEUTIQUES DE L'EN | 14 |
| V.1. Évaluation de l'efficacité et de la sécurité absolues des traitements médicamenteux de l'EN | 14 |
| V.1.1. Efficacité des traitements médicamenteux..... | 16 |
| V.1.2. Sécurité des traitements médicamenteux..... | 17 |
| V.2. Évaluation de l'efficacité et de la sécurité absolues des alarmes | 17 |
| V.2.1. Efficacité des alarmes | 17 |
| V.2.2. Sécurité des alarmes | 17 |
| V.3. Synthèse..... | 18 |
| VI. ASPECTS TECHNIQUES ET RÉGLEMENTAIRES | 19 |
| VI.1. La desmopressine..... | 19 |
| VI.1.1. Généralités et principe..... | 19 |
| VI.1.2. Description..... | 19 |
| VI.2. Les alarmes | 20 |
| VI.2.1. Principe..... | 20 |
| VI.2.2. Description..... | 20 |
| VI.2.3. Marquage CE..... | 21 |
| VII. VARIABILITÉ DES TRAITEMENTS DE L'EN EN FRANCE..... | 21 |
| MÉTHODOLOGIE..... | 23 |
| I. ANALYSE CRITIQUE DE LA LITTÉRATURE..... | 23 |
| I.1. Recherche documentaire | 23 |
| I.2. Sélection des articles | 25 |
| I.2.1. Critères de sélection des articles cliniques | 25 |
| I.2.2. Critères de sélection des articles économiques | 26 |

| | |
|--|-----------|
| I.2.3. Critères de sélection des études concernant l'impact psychosocial | 27 |
| I.3. Résultats de la sélection des articles | 27 |
| I.3.1. Nombre d'études cliniques incluses | 27 |
| I.3.2. Nombre d'études économiques incluses | 28 |
| I.3.3. Nombre d'études portant sur l'impact psychosocial incluses | 28 |
| II. MARCHÉ DES ALARMES, REMBOURSEMENT ET VARIABILITÉ DES TRAITEMENTS DE L'EN EN FRANCE | 29 |
| RÉSULTATS | 30 |
| I. ANALYSE DE LA LITTÉRATURE..... | 30 |
| I.1. Évaluation de la qualité des études | 30 |
| I.1.1. Qualité des études cliniques analysées..... | 30 |
| I.1.2. Qualité des études économiques analysées | 32 |
| I.1.3. Qualité des études analysées portant sur les conséquences psychosociales de l'EN et/ou des effets du traitement sur le ressenti de l'enfant énurétique..... | 34 |
| I.2. Études comparatives alarmes <i>versus</i> desmopressine | 34 |
| I.2.1. Données d'efficacité objective | 37 |
| I.2.2. Données d'efficacité subjective..... | 38 |
| I.2.3. Données de sécurité..... | 39 |
| I.2.4. Données d'observance..... | 39 |
| I.2.5. Données économiques | 39 |
| I.3. Études comparatives alarmes <i>versus</i> alarme associée à la desmopressine..... | 41 |
| I.3.1. Données d'efficacité objective..... | 44 |
| I.3.2. Données d'efficacité subjective..... | 46 |
| I.3.3. Données de sécurité..... | 46 |
| I.3.4. Données d'observance..... | 46 |
| I.3.5. Données économiques | 46 |
| I.4. Conséquences psychosociales de l'EN et effets du traitement sur le ressenti de l'enfant énurétique | 46 |
| II. MARCHÉ DES ALARMES, REMBOURSEMENT ET VARIABILITÉ DES TRAITEMENTS DE L'EN EN FRANCE..... | 47 |
| II.1. Réflexions sur le marché français et les conditions d'accès au remboursement de ces dispositifs | 47 |
| II.1.1. Étude de marché..... | 47 |
| II.1.2. Conditions d'accès au remboursement | 50 |
| II.2. Estimation du coût du traitement de l'EN en France | 51 |
| II.2.1. Objectifs | 51 |
| II.2.2. Matériels et méthodes..... | 52 |
| II.2.3. Résultats..... | 53 |
| II.2.4. Discussion | 54 |
| DISCUSSION..... | 56 |
| I. RÉSULTATS PRINCIPAUX ISSUS DE L'ANALYSE DE LA LITTÉRATURE | 56 |

| | | |
|------------|---|------------|
| I.1. | Limites méthodologiques..... | 56 |
| I.1.1. | Limites méthodologiques des études cliniques | 56 |
| I.1.2. | Limites des études économiques | 58 |
| I.1.3. | Limites des études portant sur les conséquences psychosociales de l'EN et les effets du traitement sur le ressenti de l'enfant énurétique | 59 |
| I.2. | Aspects cliniques | 59 |
| I.2.1. | Efficacité | 59 |
| I.2.2. | Données de sécurité..... | 61 |
| I.3. | Aspects économiques | 61 |
| I.3.1. | Données de coûts..... | 61 |
| I.3.2. | Description du marché et accès au remboursement des alarmes..... | 62 |
| I.4. | Conséquences psychosociales de l'EN et effets du traitement sur le ressenti de l'enfant énurétique | 62 |
| II. | PERSPECTIVES | 63 |
| II.1. | Perspectives pour la pratique..... | 63 |
| II.2. | Perspectives en termes de recherche..... | 64 |
| | ANNEXE 1. NIVEAU DE PREUVE DES ÉTUDES | 67 |
| | ANNEXE 2. GRILLE D'EXTRACTION DES DONNÉES CLINIQUES | 68 |
| | ANNEXE 3. ANALYSE MÉTHODOLOGIQUE DES ÉTUDES CLINIQUES..... | 69 |
| | ANNEXE 4. DÉTAIL DES ÉTUDES CLINIQUES ANALYSÉES | 72 |
| | ANNEXE 5. MINIRIN SPRAY 0.01 MG/0.1 ML SOLUTION ENDONASALE..... | 88 |
| | ANNEXE 6. AVIS DE LA COMMISSION DE TRANSPARENCE MINIRIN COMPRIMÉ | 93 |
| | ANNEXE 7. CRITÈRES DE SÉLECTION DES ÉTUDES ÉCONOMIQUES | 96 |
| | ANNEXE 8. DÉTAILS DES ÉTUDES ÉCONOMIQUES ANALYSÉES | 99 |
| | ANNEXE 9. ÉCHELLES PSYCHOMÉTRIQUES | 106 |
| | ANNEXE 10. DÉTAILS DES ÉTUDES PORTANT SUR L'IMPACT PSYCHOSOCIAL | 107 |
| | ANNEXE 11. ÉTAPES POUR L'INSCRIPTION DES PRODUITS DE SANTÉ SUR LA LPP | 113 |
| | ANNEXE 12. GLOSSAIRE MÉDICO-ÉCONOMIQUE..... | 115 |
| | RÉFÉRENCES | 117 |

LISTE DES ABRÉVIATIONS

| | |
|---------|--|
| A | Alarme |
| ADH | <i>Anti diuretic hormon</i> |
| AMM | Autorisation de mise sur le marché |
| AFSSAPS | Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé |
| C/E | Coût-efficacité |
| D | Desmopressine |
| ECR | Essai contrôlé randomisé |
| EN | Énurésie nocturne |
| ENM | Énurésie nocturne monosymptomatique |
| ENPM | Énurésie nocturne primaire monosymptomatique |
| I | Imipramine |
| IC | Intervalle de confiance |
| LPP | Liste des produits et prestations remboursables |
| MA | Méta-analyse |
| ND | Non déterminé |
| P | Placebo |
| RR | Risque relatif |
| SS | Sécurité Sociale |
| TIPS | Tarif interministériel des prestations sanitaires |

RÉSUMÉ

OBJECTIFS

Le but de ce travail a été d'évaluer, à la demande de la Société de néphrologie pédiatrique, l'efficacité, la sécurité et les conséquences économiques de l'utilisation des systèmes d'alarme dans le traitement de l'énurésie nocturne primaire monosymptomatique (ENPM) de l'enfant, ainsi que l'accessibilité à cette technique, en comparaison au traitement par desmopressine.

MÉTHODES

Cette évaluation a été fondée sur l'analyse critique de la littérature (interrogation de MEDLINE, EMBASE, PASCAL, *PsycInfo*, *Social SciSearch* et CINAHL) et l'avis de 11 experts. Des sources d'informations complémentaires ont été utilisées : *Cochrane library*, *National guideline clearinghouse*, *HTA Database*, *CODECS*, *NHS EED*, *Frost & Sullivan Market Research Database*. Cette recherche a été limitée aux publications de langue française ou anglaise et à l'enfant.

Les études cliniques prospectives contrôlées comparant les systèmes d'alarme à la desmopressine dans le traitement de l'énurésie nocturne primaire ont été analysées ainsi que les études économiques faisant référence à ces 2 stratégies thérapeutiques. Les articles concernant l'impact psychosocial de l'EN et de ses traitements ont été étudiés. Une réflexion a été menée sur le marché français des dispositifs d'alarme anti-énurésie et sur leurs modalités d'accès au remboursement.

CONCLUSIONS ET RÉSULTATS

Six études cliniques prospectives contrôlées ont été analysées. La validité interne était moyenne dans 2 études et pauvre dans les 4 autres. Trois études économiques ont été analysées. Leur validité interne était faible : une seule étude était comparative. Six articles traitant de l'impact psychosocial de l'EN et de ses traitements ont été étudiés.

À court terme, la desmopressine serait plus rapidement efficace que les alarmes, et l'association de l'alarme et de la desmopressine serait plus efficace qu'un traitement par alarme seule. Il n'a pas été possible de mettre en évidence de différence d'efficacité entre alarme et desmopressine à l'issue des traitements, quelle que soit la durée de ces derniers. À distance de la fin du traitement, ce qui, cliniquement, est le plus pertinent, l'alarme serait plus efficace que la desmopressine ; l'intérêt de l'association de l'alarme et de la desmopressine n'a pas été évalué à distance de la fin du traitement. Aucune des études sélectionnées dans ce rapport n'a tenu compte des facteurs prédictifs des résultats du traitement par alarme. Les études sélectionnées dans ce rapport n'ont pas permis de mettre en évidence d'effets indésirables graves décrits par ailleurs (21 cas d'intoxication par l'eau ont été décrits avec la desmopressine depuis 1992). Les conclusions des études portant sur l'existence d'un impact psychosocial de l'EN étaient hétérogènes. Le ressenti des enfants paraissait globalement amélioré lorsqu'ils étaient traités ou du moins pris en charge. Cette amélioration paraissait indépendante de la modalité de traitement.

Dans les études économiques analysées, le traitement médicamenteux par desmopressine représentait l'alternative thérapeutique la plus coûteuse pour la collectivité. Ce médicament, remboursé par les organismes de sécurité sociale, n'entraînait pas de lourdes charges pour les familles. Le coût des systèmes d'alarme, entièrement à la charge des familles, était

comparable à celui des couches. Dans tous les cas, l'absence de traitement impliquait des coûts totaux supérieurs à chacune des autres alternatives de traitement (alarme ou desmopressine). Les études analysées ne comportaient aucune estimation des coûts des alternatives en concurrence selon le terme (court ou long) envisagé. En France, le traitement par desmopressine est remboursé à 65% par les organismes de sécurité sociale ; l'utilisation d'alarme anti-énurésie en France ne fait l'objet d'aucune prise en charge.

PERSPECTIVES

Des études cliniques prospectives, contrôlées et randomisées portant sur ces 2 traitements devraient être menées ; elles devraient être suffisamment puissantes, analysées en intention de traiter avec un suivi prolongé, utiliser des critères de jugement communs et pertinents ; les événements indésirables devraient être étudiés ainsi que l'acceptabilité du traitement et l'observance des patients. Parallèlement, des études portant sur l'impact psychosocial de l'énurésie chez l'enfant et sur la qualité de vie des parents devraient être menées. Elles devraient utiliser des échelles psychométriques spécifiques de l'EN, validées et traduites en plusieurs langues. Ceci permettrait de comparer les résultats des études entre elles.

D'autres études économiques seraient nécessaires pour mieux évaluer le rapport coût-efficacité à moyen et long terme des différents traitements et constituer ainsi une aide à la décision dans la prise en charge thérapeutique de l'EN.

Certains industriels souhaiteraient que ce type de dispositif soit pris en compte au titre de la liste des produits et prestations remboursables : la création d'une ligne générique à laquelle ce produit puisse répondre serait à envisager.

INTRODUCTION

L'énurésie nocturne (EN) est la perte involontaire d'urines, à un âge où un enfant est habituellement « sec », en l'absence de cause organique. L'EN est dite « isolée » (ou « monosymptomatique ») lorsqu'elle n'est associée à aucun autre trouble. L'EN isolée est un symptôme qui témoigne d'une immaturité du contrôle mictionnel. L'énurésie primaire est la forme la plus fréquente d'EN (l'enfant n'a jamais été « sec »). Sa fréquence est de 4 à 8% des enfants âgés de 7 à 8 ans (1,2). L'énurésie primaire est un désordre fonctionnel qui ne relève pas d'une pathologie organique. Elle peut cependant avoir un impact psychologique, familial et social (3,4) qui dans certains cas, peut requérir un avis psychologique et/ou médical afin de guider l'enfant et les parents pour le suivi.

Le traitement de l'EN n'est pas systématique. En effet, la majorité des troubles s'améliore avec le temps. Le traitement de l'énurésie nocturne primaire monosymptomatique (ENPM) quand il est jugé nécessaire, a pour objectif de faire disparaître ce symptôme. L'étude des méta-analyses portant sur les traitements de l'énurésie a montré que 3 traitements anti-énurésie avaient fait la preuve de leur efficacité par rapport à un placebo en 2002 : 2 traitements pharmacologiques (la desmopressine et les antidépresseurs tricycliques) et un traitement comportemental (les systèmes d'alarme anti-énurésie) (5-9).

Les antidépresseurs tricycliques (imipramine, clomipramine) ont pendant longtemps été les seuls médicaments disponibles pour le traitement de l'énurésie nocturne isolée : leur indication reposait sur leur faculté à modifier l'organisation du sommeil. En réalité, leur mode d'action reste imparfaitement connu et à leur action sur le système nerveux central s'ajoutent une action anticholinergique périphérique et une action alphasimétrique, qui interviendraient en diminuant les contractions du détrusor et en renforçant le tonus du sphincter lisse urétral. L'usage des antidépresseurs tricycliques est limité en raison de leur toxicité potentielle (10). Ils n'ont pas été pris en compte dans ce travail.

La desmopressine est un analogue structural de l'hormone antidiurétique (ADH). Elle diminue la production nocturne d'urine lorsqu'elle est administrée le soir. Elle est commercialisée sous le nom de Minirin®.

Les systèmes d'alarme (ou moniteurs d'énurésie) reposent sur la conduction électrique de l'urine. Ils sont activés par les mictions inappropriées. Ils émettent un signal qui doit être interrompu par l'enfant lui-même. Ils sont fondés sur l'anticipation et la prise de conscience du besoin (conditionnement). Il s'agit d'une thérapie comportementale dont le principe est ancien (le premier système d'alarme a été inventé en 1907 par Pfandler).

Lorsqu'un traitement de l'énurésie nocturne primaire monosymptomatique (ENPM) est jugé nécessaire, et après estimation du rapport bénéfices/risques, 2 thérapies peuvent donc être utilisées : la desmopressine et les alarmes anti-énurésie.

La Société de néphrologie pédiatrique a saisi l'Anaes afin que soient évaluées l'efficacité, la sécurité et les conséquences économiques de l'utilisation des systèmes d'alarme dans le traitement de l'énurésie nocturne primaire monosymptomatique de l'enfant, ainsi que l'accessibilité à cette technique, en comparaison au traitement par desmopressine. Le présent rapport ne vise à répondre qu'à ces questions. Il ne définit pas les stratégies de prise en charge de l'ENPM.

GÉNÉRALITÉS

I. DÉFINITION ET CLASSIFICATIONS DE L'ÉNURÉSIE

L'énurésie se définit comme une miction normale et complète, involontaire et inconsciente, sans lésion de l'appareil urinaire (11). Cette définition suppose que les troubles se produisent au-delà de l'âge de maturation physiologique normal (au-delà de 5 ans). Trois éléments essentiels doivent être réunis :

- l'énurésie se définit en fonction d'un âge où le contrôle sphinctérien est normalement acquis ;
- la miction est active, complète, de déroulement normal, ce qui élimine tout dysfonctionnement urinaire lié à une pathologie organique (12) ;
- le déclenchement de la miction est involontaire et inconscient, ce qui distingue l'énurésie d'autres conduites déviantes où la miction est déclenchée volontairement ou consciemment. L'énurésie est un trouble du contrôle mictionnel et non de la miction elle-même.

Les termes explicités dans le glossaire en *Annexe 12* sont suivis d'un * à leur première occurrence dans le texte.

II. TYPES D'ÉNURÉSIE

On distingue l'énurésie primaire et l'énurésie secondaire :

- l'énurésie est dite primaire si la perturbation n'a pas été précédée d'une période de continence urinaire. C'est la forme la plus fréquente (75 à 80 %) ;
- l'énurésie est dite secondaire si la perturbation a été précédée d'une période de continence urinaire ;
- L'énurésie nocturne primaire monosymptomatique (ENPM) est la forme la plus fréquente. Elle représente 58 à 85 % de l'ensemble des fuites nocturnes d'urines (13).

III. ÉTIOLOGIES

Dans l'énurésie nocturne isolée, l'enfant mouille régulièrement son lit (le *bedwetting* des Anglo-Saxons), suite à une miction inconsciente mais strictement normale dans son déroulement, survenant pendant son sommeil.

De nombreux facteurs semblent témoigner d'une immaturité résiduelle globale de l'enfant énurétique s'exprimant par des mictions nocturnes, sans pour autant que l'enfant soit anormal (14). Le rôle de l'hérédité (des études de biologie moléculaire argumentant en faveur de l'hétérogénéité génétique de l'énurésie primaire (15)), d'une capacité de réveil réduite (mais avec un sommeil normal), d'une instabilité vésicale à expression exclusivement nocturne et d'une insuffisance relative de sécrétion nocturne d'ADH (16-19)) a été discuté. La multiplicité de ces facteurs permettrait d'expliquer la diversité de réponses aux différents traitements (20).

IV. L'ÉNURÉSIE NOCTURNE : UN SYMPTÔME FRÉQUENT

En France, la prévalence* de l'EN a été appréciée par 2 enquêtes (*Tableau 1*).

Tableau 1. Prévalence de l'EN en France.

| Études | Effectif | Résultats |
|------------------------------------|----------|---|
| Collet <i>et al.</i> , 1993 (1) | 1677 | 49 % entre 3 et 4 ans, 4 % entre 7 et 8 ans, 1 % entre 11 et 12 ans. |
| Lottmann, 2000 (21) | 3803 | 9,2 % entre 5 et 10 ans, 11,2 % dans le sous-groupe des enfants de 5 à 7 ans. |

Les taux de prévalence observés étaient difficiles à interpréter car les définitions de l'EN et les méthodes de recueil des données variaient considérablement d'un auteur à l'autre (22). Cette prévalence était probablement sous-estimée en raison de la non-déclaration de certains cas d'EN (23).

Les chiffres de prévalence de l'EN en France étaient en cohérence avec ceux obtenus dans des études étrangères (*Tableau 2*).

Tableau 2. Prévalence de l'EN dans d'autres pays étrangers.

| Études | Pays | Effectif | Résultats |
|--|------------------|----------|---|
| Fergusson <i>et al.</i> , 1986 (2) | Nouvelle-zélande | 1 265 | 10,3 % à 7 ans, 7,4 % à 8 ans. |
| Ouédraogo <i>et al.</i> , 1997 (24) | Burkina Faso | 1 575 | 12,95 % tous âges confondus, 70,2 % des enfants de 5 à 7 ans, 3,7 % des enfants de 14 à 16 ans. |
| Herry, 1988 (25) | Canada | 2 800 | 9,3 % des enfants de 4 à 7 ans. |
| Gümüs <i>et al.</i> , 1999 (26) | Turquie | 1 703 | 13,7 % entre 7 et 11 ans. |
| Spee-van der Wekke <i>et al.</i> , 1998 (27) | Pays-bas | 7 931 | 6,5 % tous âges confondus, 14,7 % des enfants de 5 à 6 ans, 8 % des enfants de 7 à 9 ans, 4,6 % des enfants de 5 à 6 ans, 1,3 % des enfants de 13 à 15 ans. |

La prévalence de l'EN diminuait avec l'âge. Le taux de rémission spontanée était de l'ordre de 15 % par an entre 5 et 10 ans (28). Deux à 3% des enfants continuaient à mouiller régulièrement leur lit durant leur adolescence (28).

V. THÉRAPEUTIQUES DE L'EN

Le traitement de l'EN a pour objectif de faire disparaître ce symptôme. Le choix de traiter est argumenté par la gêne que procurerait le symptôme et par l'impact psychologique, familial et social qu'il pourrait engendrer (29). Les aspects psychosociaux en rapport avec l'EN et ses traitements ont été spécifiquement étudiés dans ce rapport, parallèlement aux données cliniques d'efficacité et de sécurité des dispositifs d'alarme anti-énurésie.

Plusieurs points doivent être rappelés avant d'analyser l'efficacité et la sécurité des différents traitements de l'EN :

- l'énurésie nocturne isolée est un symptôme. Priorité doit être donnée aux traitements inoffensifs, dans la mesure où il s'agit de corriger une anomalie bénigne et d'améliorer le confort d'un enfant (30) ;
- le taux de guérison lié à l'effet placebo est important, de l'ordre de 30 à 45 % (29) ;
- le taux annuel de disparition spontanée de l'énurésie est de 12 à 15 % (28) ;
- Ces 2 dernières remarques rappellent l'importance des groupes contrôles. Ces derniers permettent de contrôler certains facteurs qui peuvent expliquer la réponse à un traitement tels que l'évolution spontanée de la maladie et l'effet placebo ;
- le résultat d'un traitement doit être analysé à long terme, compte tenu de la fréquence des rechutes après amélioration.

Les traitements de l'EN sont nombreux (thérapies comportementales (alarmes), traitements médicamenteux, laser, acupuncture). Ce rapport n'a pris en compte que les thérapeutiques anti-énurésie ayant fait la preuve de leur efficacité et sécurité absolues. Ces dernières ont été appréciées à partir des résultats des méta-analyses portant sur les thérapeutiques anti-énurétiques afin de guider l'évaluation des différentes thérapeutiques réellement en concurrence.

V.1. Évaluation de l'efficacité et de la sécurité absolues des traitements médicamenteux de l'EN

Les données à plus fort niveau de preuve (*Annexe 1*) portant sur l'efficacité* et la sécurité absolues des thérapeutiques utilisées dans le traitement de l'ENM sont issues de 5 méta-analyses (MA) : 4 MA issues de la *Cochrane Library* portant sur les alarmes anti-énurésie (5), les antidépresseurs tricycliques (8), la desmopressine (6), les autres traitements médicamenteux (en dehors des tricycliques et de la desmopressine) (7) et 1 MA issue du *National Health Service Centre for Reviews and Dissemination* qui porte sur l'ensemble des thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses proposées dans l'EN (9). Ces MA avaient pour objectif de synthétiser de manière systématique et quantifiée les résultats des essais thérapeutiques. Cette synthèse s'est déroulée suivant une méthodologie rigoureuse qui avait pour but d'assurer son impartialité et sa reproductibilité. Les principales données de ces MA sont résumées dans le *Tableau 3*.

Tableau 3. Efficacité et sécurité absolues des traitements anti-énurésie.

| Traitement | Succès initial (14 nuits sèches consécutives) | Succès à long terme | Niveau de preuve | Avantages | Inconvénients |
|--------------------------------------|--|--|------------------|--|---|
| Desmopressine | RR vs placebo 4,6, IC 95 % 1,4 à 15 | pas supérieur au placebo | MA de 3 ECR | Efficace durant le traitement, peu d'effets indésirables si conseils appropriés pré-thérapeutiques | Cas d'intoxication à l'eau |
| Anti-dépresseurs tricycliques | RR vs placebo 5,0, IC 95 % 2,4 à 10,4 | pas supérieur au placebo (RR 1,1) | MA de 5 ECR | Éfficace durant le traitement | Risque de surdosage mortel, effets indésirables significatifs fréquents |
| Alarmes | RR vs aucun traitement 13,3 IC 95 % 5,6 à 31 | 31-61 % toujours secs à 3 mois. rechute 9 fois moins probable qu'avec la desmopressine | MA de 9 ECR | Sûres | Nécessite un délai plus important pour devenir sec, ainsi que la coopération de l'enfant et de la famille |

D'après Bosson et Lyth, 2001 (31) et Evans, 2001 (32).

Les essais contrôlés randomisés (ECR) sélectionnés dans ces MA ont exclu les enfants atteints d'EN de cause organique ou les enfants ayant exclusivement une énurésie diurne. Ces MA n'ont inclus que les enfants pour lesquels une mesure de la sévérité de l'EN avait été réalisée à l'état basal (avant traitement).

Les résultats ont été exprimés sous la forme de différences entre les groupes de traitement concernant le nombre moyen de nuits humides par semaine, ainsi que par la probabilité d'atteindre 14 nuits sèches consécutives. Les risques relatifs (RR) avec leur intervalle de confiance (IC) à 95 % ont été communiqués dans chaque cas. Des analyses de sensibilité ont été réalisées prenant en compte les essais non randomisés, les études dans lesquelles une mesure de la sévérité de l'EN à l'état basal n'avait pas été réalisée, ainsi que les études ayant inclus des énurésies de causes organiques.

Ces méta-analyses ont révélé la mauvaise qualité méthodologique des études évaluant les traitements de l'EN. Elles ont conclu que seuls 3 traitements avaient fait la preuve de leur efficacité absolue (c'est-à-dire *versus* placebo ou aucun traitement) : 2 traitements médicamenteux (la desmopressine et les anti-dépresseurs tricycliques) et 1 traitement comportemental (les alarmes anti-énurésie). Aucun traitement médicamenteux (phenmétrazine, amphétamine sulfate/éphédrine + atropine, furosémide, oxybutine ou chlorprotixine) n'a fait la preuve de sa supériorité par rapport au placebo (7). Aucune donnée n'était disponible sur l'efficacité absolue à long terme des traitements par desmopressine ou tricycliques.

V.1.1. Efficacité des traitements médicamenteux

— *Efficacité de la desmopressine*

Deux MA ont été identifiées (6,9). La MA la plus récente (21 ECR, 948 enfants) comportait 16 ECR évaluant l'efficacité de la desmopressine intranasale (10-40 µg) *versus* placebo (6). La desmopressine a réduit significativement le nombre de nuits humides par semaine par rapport au placebo (desmopressine 20 µg ; RR 1,56 ; IC 95 % ; 1,19 à 1,94 nuits humides de moins par semaine). Dans 3 ECR, la desmopressine a significativement augmenté les chances d'atteindre 14 nuits sèches consécutives par rapport au placebo (en général, RR avec desmopressine *versus* placebo : 4,6 ; IC 95 % ; 1,4 à 15,0). Cette MA n'a pas pu fournir de données valides ni concernant les doses optimales de desmopressine (plus faibles ou plus fortes) ni sur les modalités d'administration (orale ou nasale) de desmopressine.

À l'arrêt du traitement, le nombre moyen de nuits humides durant le suivi ne différait pas de celui observé sous placebo (0,14 ; IC 95 % ; 1,1 à 1,35) selon la MA conduite par Lister-Sharp et *al.* (9).

— *Efficacité des antidépresseurs tricycliques*

Deux MA ont été identifiées (8,9). La MA la plus récente (22 ECR, 1 100 enfants) a évalué l'efficacité de l'imipramine (I), de l'amitripyline, de la viloxazine, de la clomipramine et de la desipramine *versus* placebo (8). Les tricycliques ont réduit significativement le nombre de nuits humides par semaine par rapport au placebo (0,84 nuits humides de moins par semaine, IC 95 % ; 0,71 à 1,27). Les tricycliques (imipramine, desipramine) ont significativement augmenté les chances d'atteindre 14 nuits sèches consécutives par rapport au placebo (imipramine, 4 ECR - RR 5,0 ; IC 95 % ; 2,4 à 10,4 ; desipramine, 1 ECR - RR 3,6 ; IC 95 % ; 1,07 à 11,81).

Aucune donnée n'était disponible sur le devenir des symptômes à l'arrêt du traitement par tricycliques (33).

— *Comparaison directe de l'imipramine (I) et de la desmopressine (D)*

Un ECR incluant 36 enfants a directement comparé l'imipramine et la desmopressine. Aucune différence n'a été mise en évidence entre les 2 groupes, durant le traitement et durant le suivi de 6 semaines après l'arrêt du traitement. La différence moyenne du nombre de nuits humides par semaine était de - 0,1 (IC 95 % ; -1,5 à 1,3) durant le traitement et - 0,2 (IC 95 % ; -1,6 à 1,2) durant le suivi. L'étendue des intervalles de confiance montrait que l'essai avait pu ne pas mettre en évidence de différence d'efficacité entre les traitements (33).

Aucune différence en termes d'efficacité n'a pu être mise en évidence entre l'imipramine et la desmopressine. Afin d'éclairer le choix entre ces 2 traitements, il était nécessaire d'étudier les données portant sur la sécurité de leur emploi.

V.1.2. Sécurité des traitements médicamenteux

La fréquence de survenue d'effets indésirables était de 17,3 % chez les enfants recevant de l'imipramine et de 7,1 % chez les enfants recevant de la desmopressine. Aucun décès ou évènement mettant en cause la vie des patients n'a été décrit dans les MA étudiées (6,8,9).

— *Sécurité de la desmopressine*

Des effets indésirables ont été rapportés chez un petit nombre d'enfants (6) : la moitié de ces effets indésirables était une irritation nasale et des épistaxis liés à l'administration intranasale. Les autres effets indésirables étaient : des céphalées, une sensation de goût désagréable dans la bouche, des éruptions cutanées, des troubles de l'acuité visuelle et une anorexie.

— *Sécurité des tricycliques*

Une MA (8) a rapporté que le nombre d'effets indésirables était plus important avec les tricycliques comparativement au placebo. Les plus fréquents étaient : une anxiété, une dépression, une somnolence, une irritabilité, une léthargie et des perturbations du sommeil. Ont été décrits : constipation, diarrhée, vertiges, sécheresse de bouche, céphalées, nausées et vomissements.

— *Remarque*

Les MA sélectionnées dans ce rapport n'ont pas permis de mettre en évidence d'effets indésirables graves, décrits par ailleurs :

- rare mais grave, l'intoxication par l'eau a été décrite avec la desmopressine (21 cas ont été décrits dans la littérature depuis 1992) (32,34) ;
- des effets indésirables rares ont été rapportés avec les tricycliques tels qu'une épilepsie, des arythmies cardiaques et des morts accidentelles par surdosage (32).

V.2. Évaluation de l'efficacité et de la sécurité absolues des alarmes

V.2.1. Efficacité des alarmes

Deux MA ont été identifiées (5,9) (9 ECR). Aucun des ECR inclus dans ces MA ne comparait l'alarme avec un traitement équivalent (par exemple une alarme non fonctionnelle). Les groupes contrôles étaient des placebos de médicaments ou des patients sans traitement. Ces MA ont montré que les enfants traités par alarme avaient 13 fois plus de chance de devenir «secs » que ceux qui n'étaient pas traités (RR, 13 ; IC 95 % ; 5,6 à 31) mais 29 % à 69 % des patients traités ont rechuté après succès thérapeutique. Les taux de perdus de vue variaient de 0 % à 26 % (moyenne : 13 %).

V.2.2. Sécurité des alarmes

Quatre ECR (83 patients) ont fourni des informations sur la survenue d'effets indésirables en rapport avec l'utilisation d'alarme (5). Ont été décrits : des pannes, des fausses-alarmes, une sensation de froid, l'échec de réveil de l'enfant et le réveil des autres membres de la famille.

V.3. Synthèse

Les données portant sur l'efficacité absolue des traitements médicamenteux et des alarmes ont été obtenues à partir de différentes MA. Les MA ont montré que 3 traitements avaient fait la preuve de leur efficacité absolue dans le traitement de l'EN : les alarmes, la desmopressine et l'imipramine. Il s'agissait d'une efficacité à court terme pour la desmopressine et l'imipramine et à plus long terme pour les alarmes. Il n'a pas été possible de mettre en évidence de différence d'efficacité entre la desmopressine et l'imipramine. Concernant la sécurité, les effets indésirables de l'imipramine étaient plus fréquents que ceux liés à la desmopressine. La prescription d'imipraminiques dans l'énurésie devrait être réservée à certains cas particuliers en raison du risque de toxicité aiguë sévère cardio-vasculaire ou hépatique. La principale limite des MA était l'absence d'indication claire sur la durée de chacun des traitements évalués.

La synthèse d'informations réalisée par les MA est en particulier destinée à orienter un jugement ou une décision. Dans le cas de l'EN, l'étude des différentes MA a montré que, lorsqu'un traitement de l'énurésie nocturne primaire monosymptomatique (ENPM) était jugé nécessaire, et après estimation du rapport bénéfices/risques, 2 thérapeutiques pouvaient être utilisées : la desmopressine et les alarmes anti-énurésie.

VI. ASPECTS TECHNIQUES ET RÉGLEMENTAIRES

VI.1. La desmopressine

VI.1.1. Généralités et principe

La desmopressine est un analogue de l'hormone naturelle humaine arginine vasopressine sécrétée par l'hypophyse. Elle est utilisée dans le traitement du diabète insipide d'origine centrale depuis 1968. Les premiers résultats de l'application thérapeutique de la desmopressine dans l'énurésie nocturne isolée ont été publiés en 1977. L'effet antidiurétique résulte de l'augmentation de la réabsorption de l'eau par le rein conduisant à une réduction du volume des urines qui parviennent plus concentrées dans la vessie. L'utilisation de la desmopressine dans l'EN repose sur les travaux de Nørsgaard et Djurhuus (35). Ils ont montré que certains énurétiques présentaient des troubles du cycle nyctéméral de la sécrétion d'ADH, individualisant ainsi le concept d'insuffisance relative de la sécrétion nocturne d'ADH. Cependant, il n'existe pas de consensus concernant l'authenticité du rythme circadien de l'ADH. Lorsqu'elle existe, cette insuffisance de sécrétion nocturne n'est probablement que le témoin d'un retard de maturation du rythme circadien de l'ADH (36).

VI.1.2. Description

La desmopressine (MINIRIN[®] - Laboratoire Ferring) a 2 présentations :

- une forme spray pour administration nasale, MINIRIN[®] spray (*Annexe 5*) ;
- une forme orale, MINIRIN[®] Cp 0,1 et 0,2 mg (*Annexe 6*).

La desmopressine par voie nasale a obtenu l'AMM le 08/02/1988 dans le « traitement symptomatique de courte durée (3 mois) de l'énurésie nocturne de l'enfant au-dessus de 5 ans après élimination d'une pathologie organique sous-jacente ». La publication au JO de l'AMM a eu lieu le 03/06/1988 et la mise sur le marché s'est déroulée le 15/01/1989 (*Annexe 5*). Pour la forme orale, l'indication a été étendue le 24/11/2000 au « traitement symptomatique de l'énurésie nocturne chez le sujet âgé de plus de 6 ans et après élimination d'une pathologie organique sous-jacente ; la durée d'utilisation est limitée à 6 mois » (*Annexe 6*).

Dans l'énurésie nocturne de l'enfant, la posologie est comprise entre 0,1 et 0,4 millilitres (soit 10 à 40 microgrammes) en une prise vespérale unique pour la forme en spray. La dose d'attaque usuelle est de 0,2 millilitres (soit 20 microgrammes), 1 heure avant le coucher ; pour la forme orale, la posologie journalière peut débuter par une dose de 0,2 mg par jour, puis augmenter progressivement jusqu'à 0,6 mg. La posologie est individualisée en fonction des résultats des premiers jours. Le traitement peut être soit continu (jusqu'à 3 mois), soit intermittent au moment où la rechute se produit.

La desmopressine est remboursée à 65 % par la Sécurité sociale (SS).

VI.2. Les alarmes

VI.2.1. Principe

Les alarmes sont utilisées dans le but d'obtenir un réveil de l'enfant dès l'émission des premières gouttes d'urine afin que la miction soit terminée aux toilettes. Initialement, l'enfant est réveillé au milieu, voire à la fin de la miction, mais au bout de quelques semaines, une anticipation et une prise de conscience du besoin sont obtenues.

VI.2.2. Description

Les premiers modèles d'alarme utilisaient des couches placées sur la literie remplacées désormais par des couches placées dans les vêtements, susceptibles de sonner plus vite et d'éviter les fausses alarmes dues à la transpiration. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative dans l'efficacité des divers systèmes d'alarmes (37-40). Plusieurs types d'alarmes sont disponibles sur le marché français (41).

Selon les experts du groupe de travail et les industriels contactés, les 3 systèmes les plus utilisés en 2002 sont :

- le PIPI-STOP[®], système le plus ancien, est fabriqué par le Laboratoire Bourgeois et loué en pharmacie. L'appareil comporte une mallette qui contient la pile électrique, le système de sonnerie et une alèse, entourant la sonde électrique. Cette couche est sensible à l'humidité et reliée à la mallette par un fil suffisamment long pour permettre les mouvements de l'enfant pendant son sommeil ;
- le système WETSTOP[®] (société Sega Electronique) doit être commandé au distributeur. Il comporte une pièce de tissu que l'on fixe au slip par un Velcro. Un contacteur est glissé à l'intérieur et déclenche un signal sonore (adapté au sommeil habituellement profond de l'enfant) fixé par un autre Velcro sur l'épaule du pyjama ou d'un T-shirt, ainsi proche de l'oreille. Les deux éléments sont reliés par un fil suffisamment long pour permettre les mouvements de l'enfant pendant son sommeil. La sonnerie ne s'interrompt que lorsque l'enfant débranche l'appareil ;
- le système HALTUR[®] (société Nemara-Action-SCAD) doit être commandé au distributeur. Il utilise le même principe (sonnerie déclenchée par les premières gouttes d'urine). La sonde est entourée d'une pochette en papier filtre, elle est de petite taille et d'entretien facile. On change la pochette au lieu de laver la couche, mais il faut sécher la sonde pour arrêter la sonnerie. Le boîtier contient pile et sonnerie ; un écouteur souple y est branché, l'autre extrémité se fixe sur l'oreille. La sonnerie est uniquement perçue par l'enfant.

Chaque constructeur fournit un catalogue mictionnel et une notice explicative.

En France, les dispositifs d'alarme ne sont pas remboursés par la SS.

VI.2.3. Marquage CE

Les dispositifs d'alarmes anti-énurésie commercialisés en France n'ont pas tous le marquage CE (données industrielles, 2002).

VII. VARIABILITÉ DES TRAITEMENTS DE L'EN EN FRANCE

Plusieurs enquêtes ont été réalisées permettant d'apprécier les modalités de prise en charge thérapeutique de l'EN en France.

Une enquête a été réalisée parmi 3 803 enfants scolarisés (âgés de 5 à 10 ans) (21). Les traitements proposés dans la littérature par les spécialistes français ont été analysés. Quarante-deux pour cent des enfants énurétiques (les plus sévères, c'est-à-dire ceux mouillant leur lit toutes les nuits) se déclaraient très ennuyés et affectés dans leur vie sociale. Soixante-six pour cent des mères d'enfants sujets à une énurésie nocturne modérée (les enfants mouillant leur lit une fois par mois) à grave (les enfants mouillant leur lit plus d'une fois par semaine) avaient consulté un médecin, pour la plupart un médecin généraliste, bien qu'elles aient une tendance à minimiser le problème. Vingt pour cent des médecins n'avaient émis aucune suggestion et la majorité des autres praticiens avaient proposé d'attendre pour voir l'évolution, tout en prodiguant des conseils d'hygiène de vie, ainsi que des conseils alimentaires. Les traitements spécifiques proposés reposaient essentiellement sur la prise de médicaments (oxybutinine 48 %, desmopressine 22 %, imipramine 12 %) plutôt que sur l'adoption d'un dispositif d'alarme sonore, jugé moins efficace. Quarante-huit pour cent des mères d'enfants énurétiques estimaient que les médecins ne s'intéressaient pas assez à ce problème. Des divergences ont été notées parmi les spécialistes vis-à-vis des traitements spécifiques de l'énurésie. L'enquête a également révélé qu'une faible place était accordée au dispositif d'alarme sonore dans la prise en charge thérapeutique de l'EN et que le taux de succès obtenu par son utilisation était faible alors qu'au niveau européen il était proposé comme premier choix thérapeutique (42). Il convient de noter que cette enquête était fondée en priorité sur de jeunes enfants (âgés de moins de 10 ans).

Une étude épidémiologique transversale (43), à l'instigation des laboratoires Ferring, a été réalisée auprès de 361 pédiatres libéraux ou dont l'exercice était mixte. Trois-cent-six dossiers étaient exploitables. Les alarmes étaient prescrites chez 2,8 % des enfants âgés de 5-7 ans et chez 7,4 % des enfants âgés de 8-11 ans. L'alarme était 10 fois plus prescrite aux enfants de 12-13 ans (31,6 %) qu'aux enfants plus jeunes (2,8 % à 5-7 ans et 7,4 % à 8-11 ans). La desmopressine était le médicament le plus prescrit, qu'il s'agisse de prescriptions antérieures (56,1 % *versus* 32,9 % pour l'oxybutinine et 6,7 % pour les tricycliques ; $p = 0,001$) ou de celles effectuées au cours de la consultation en première intention (70,8 % *versus* 20 % pour l'oxybutinine et 3,8 % pour les tricycliques).

Une enquête téléphonique a été menée en 1993 par les laboratoires Ferring (44) auprès d'un échantillon composé de pédiatres et de généralistes répartis sur l'ensemble du territoire métropolitain. Deux-cents médecins, dont 61 % de pédiatres, ont accepté de répondre aux questions qui leur étaient posées. Généralistes et pédiatres, dans une

même proportion (60 %) débutaient la prise en charge de l'EN par une « gestion non médicamenteuse » (moyens éducatifs, dialogue avec les enfants et les parents). La prescription médicamenteuse en première intention intervenait pour 27 % des pédiatres et 32,5 % des généralistes. Leur approche était différente. La majorité des généralistes prescrivait Minirin® spray en monothérapie (54,5 %) ou associé à l'oxybutinine (36,4 %) ; ils ne prescrivaient qu'assez rarement un anticholinergique seul (9 %) et jamais un antidépresseur. La majorité des pédiatres prescrivaient Minirin® spray (47,5 %) mais ne l'associaient jamais à un anticholinergique qu'ils prescrivaient préférentiellement en monothérapie (43 %) ; ils prescrivaient les antidépresseurs à hauteur de 9,5 %.

Ces enquêtes et études épidémiologiques ont mis en évidence des variabilités de pratiques : diversité des traitements administrés et traitements parfois non validés dans cette indication. Les taux de prescription étaient différents entre les traitements (de l'ordre de 5 à 10 % pour les alarmes et de 27 à 60,6 % pour le traitement médicamenteux (21,43)). Il s'agissait d'études descriptives. Elles ne permettaient pas de tirer des conclusions sur l'origine de cette variabilité des pratiques. Différentes hypothèses étiologiques ont été soulevées qui demandent à être vérifiées. La variabilité des pratiques pourrait résider dans le manque d'expérience des médecins (formation et sensibilisation des médecins à ce symptôme), dans la mauvaise connaissance du mode de commercialisation par les professionnels de santé et les patients, et dans l'absence de prise en charge des dispositifs d'alarme anti-énurésie par les organismes de sécurité sociale (30). Ceci justifie une analyse des données économiques publiées en rapport avec l'EN et son traitement, une étude du marché des alarmes en France et une réflexion concernant les conditions d'accès au remboursement de ces dispositifs.

MÉTHODOLOGIE

La méthodologie d'évaluation des technologies de l'ANAES est fondée sur l'analyse critique de la littérature et l'avis des membres d'un groupe de travail constitué d'experts recrutés auprès des sociétés scientifiques concernées par le thème. Pour la présente étude, le groupe de travail était constitué de 11 personnes des disciplines chirurgie pédiatrique, pédiatrie néphrologique, pharmacologie et santé publique. La liste des membres, leurs disciplines respectives et leur provenance géographique sont présentées aux premières pages du présent rapport.

L'analyse critique de la littérature a été complétée par une réflexion sur le marché français des dispositifs d'alarme anti-énurésie et sur leurs modalités d'accès au remboursement.

I. ANALYSE CRITIQUE DE LA LITTÉRATURE

I.1. Recherche documentaire

La recherche documentaire a été faite par interrogation des bases de données bibliographiques MEDLINE (*National Library of Medicine*, États-Unis), EMBASE (*Elsevier*, Pays-Bas), PASCAL (CNRS-INIST, France), *PsycInfo* (*American Psychological Association*, États-Unis), *Social SciSearch* (*ISI*, États-Unis) et *CINAHL* (*Cinahl Information Systems*, États-Unis).

Des sources d'informations complémentaires ont été utilisées : *Cochrane library* (Grande-Bretagne), *National Guideline Clearinghouse* (États-Unis), *HTA Database* (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment - INAHTA*), les Sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié, Internet (moteurs de recherche), BDSP (Banque de Données en Santé Publique, France), CODECS (base du Collège des Économistes de Santé, France), *NHS EED* (base du *National Health Service*, Grande-Bretagne), *Frost & Sullivan Market Research Database* (banque de données économiques, Grande-Bretagne).

La recherche a été limitée aux publications de langue anglaise ou française et à l'enfant.

La stratégie d'interrogation des bases MEDLINE, EMBASE, PASCAL, *PsycInfo*, *Social SciSearch* et *CINAHL* précise les termes de recherche utilisés pour chaque sujet ou type d'étude ainsi que la période de recherche. Les termes de recherche sont soit des termes issus d'un thesaurus (descripteurs du MESH pour MEDLINE), soit des termes du titre ou du résumé (mots libres). Ils sont combinés en autant d'étapes que nécessaire à l'aide des opérateurs « ET », « OU », « SAUF ».

Une présentation synthétique (*Tableau 4*) reprend les étapes successives et souligne les résultats en termes de :

- nombre total de références obtenues ;
- nombre d'articles analysés ;
- nombre d'articles cités dans la bibliographie finale.

Tableau 4. Stratégie de recherche documentaire.

| Sujet / Type d'étude | Période de recherche | Résultats |
|--|-----------------------------|------------------|
| Recommandations | sans limite | 20 réf. |
| Étape 1 ET | | |
| Étape 2 | | |
| Termes utilisés | | |
| <i>Enuresis</i> [titre, descripteur] OU <i>Bedwetting</i> [titre] | | |
| <i>Guideline*</i> OU <i>Practice guideline</i> OU <i>Health planning guideline</i> OU <i>Recommendation</i> [titre] OU <i>Consensus development conference</i> OU <i>Consensus development conference, NIH</i> OU <i>Consensus conference</i> [titre, abstract] OU <i>Consensus statement</i> [titre, abstract] | | |
| Méta-analyses, Revues de la littérature | sans limite | 17 réf. |
| Étape 1 ET | | |
| Étape 3 | | |
| Termes utilisés | | |
| <i>Meta analysis</i> OU <i>Review literature</i> OU <i>Literature review</i> OU <i>Systematic review</i> | | |
| Utilisation de la desmopressine et de l'alarme dans le traitement de l'énurésie | sans limite | 73 réf. |
| Étape 1 ET | | |
| Étape 4 | | |
| Termes utilisés | | |
| <i>Desmopressin*</i> [descripteur, titre, abstract] ET <i>Alarm*</i> [descripteur, titre, abstract] | | |
| Utilisation de l'alarme dans le traitement de l'énurésie | sans limite | 111 réf. |
| Étape 1 ET | | |
| Étape 5 | | |
| Termes utilisés | | |
| <i>Alarm*</i> [descripteur, titre, abstract] | | |
| Publications françaises sur l'énurésie | 1980-2002 | 56 réf. |
| Étape 6 | | |
| Termes utilisés | | |
| Énurésie [titre, descripteur] | | |
| Qualité de vie, impact psychologique de l'énurésie | sans limite | 61 réf. |
| Étape 1 ET | | |
| Étape 7 | | |
| Termes utilisés | | |
| <i>Quality of life</i> OU <i>Health related Quality of life</i> [titre, abstract] OU <i>Family relations</i> OU <i>Self concept</i> OU <i>Self esteem</i> [titre, abstract] OU <i>Social impact</i> [titre, abstract] OU <i>Social life</i> [titre, abstract] OU <i>Psychosocial impact</i> [titre, abstract] OU <i>Psychologic* impact</i> [titre, abstract] OU <i>Psychosocial implication</i> [titre, abstract] OU <i>Psychologic* implication</i> [titre, abstract] OU <i>Behavior disorders</i> [descripteur, titre, abstract] OU <i>HRQL</i> [titre, abstract] OU <i>HRQOL</i> [titre, abstract] OU <i>Patient reported outcomes</i> [titre, abstract] OU <i>Patient satisfaction</i> OU <i>Consumer satisfaction</i> OU <i>Treatment satisfaction</i> [titre, abstract] | | |
| Coût de l'énurésie | sans limite | 36 réf. |
| Étape 1 ET | | |
| Étape 8 | | |
| Termes utilisés | | |
| <i>Cost allocation</i> OU <i>Cost-benefit analysis</i> OU <i>Cost control</i> OU <i>Cost of illness</i> OU <i>Cost saving*</i> OU <i>Costs and cost-analysis</i> OU <i>Cost benefit analysis</i> OU <i>Cost effectiveness analysis</i> OU <i>Economic value of life</i> OU <i>Health care cost*</i> OU <i>Health economic*</i> OU <i>Economic aspect</i> OU <i>Hospital cost*</i> OU <i>Hospital charge*</i> OU <i>Economics, hospital</i> OU <i>Financial management, hospital</i> OU <i>Hospital billing</i> OU <i>Hospital finance</i> OU <i>Hospital running cost</i> OU <i>Pharmacoeconomics</i> OU <i>Economic*</i> OU <i>Cost*</i> | | |
| Nombre total de références obtenues | | 374 |
| Nombre total d'articles analysés | | 174 |
| Nombre d'articles cités | | 90 |

I.2. Sélection des articles

I.2.1. Critères de sélection des articles cliniques

— *Critères d'inclusion des études*

Les études incluses dans ce rapport devaient satisfaire les critères suivants :

Types d'études et d'interventions thérapeutiques

Les études devaient être prospectives contrôlées et comparer les systèmes d'alarme à la desmopressine.

Types de participants

Les études devaient concerner des enfants (âge inférieur ou égal à 16 ans) ayant une énurésie nocturne primaire qui ne pouvait être attribuée à des causes organiques. Le caractère anorganique de l'EN devait être démontré par un examen clinique ou explicitement mentionné dans les critères d'inclusion ou de non-inclusion des études.

Présentation des résultats

L'importance de l'EN à l'état basal devait avoir été évaluée systématiquement.

Les résultats devaient avoir été recueillis au moyen de critères d'efficacité et de sécurité (par exemple : taux de succès, réduction du nombre de nuits humides).

— *Critères d'exclusion des études*

Ont été exclues les études portant sur l'énurésie diurne exclusivement ainsi que les études portant sur l'énurésie nocturne polysymptomatique.

— *Identification des études primaires*

Dans un premier temps les recommandations et les méta-analyses sur le thème de l'EN ont été recherchées. Ces dernières donnaient des informations sur l'épidémiologie de l'EN, l'efficacité absolue des alarmes et de la desmopressine (cf. Généralités, V) ainsi que sur la place des alarmes dans la stratégie thérapeutique de l'EN.

Dans un second temps, ont été recherchées les études traitant des alarmes et de la desmopressine, donnant des informations sur les études contrôlées alarme *versus* desmopressine et sur les études impliquant l'association alarme + desmopressine.

Dans un troisième temps, les études traitant des alarmes et de l'énurésie ont été recherchées. Ces dernières donnaient des informations sur les différents types d'alarmes utilisés, la comparaison entre celles-ci ainsi que sur les facteurs pronostiques.

Après lecture des titres et des résumés d'études, les articles potentiellement pertinents ont été commandés puis examinés afin d'identifier les études correspondant aux critères d'inclusion.

— *Analyse critique méthodologique*

La validité interne (recherche de biais* de sélection, d'information, de confusion) et la pertinence clinique (caractéristiques des populations, suivi, pertinence des résultats) ont été étudiées pour chaque étude (*Annexe 3*).

— *Extraction des données*

Une grille d'extraction des données a été élaborée à partir de l'analyse de revues de synthèse et de recommandations (*Annexe 2*). Les données issues des études incluses dans ce document sont présentées sous forme de tableaux en *Annexe 4*.

I.2.2. Critères de sélection des articles économiques

— *Critères d'inclusion des études*

Les études incluses dans ce rapport devaient répondre aux critères suivants :

Type d'études

Les études devaient faire référence aux 2 stratégies thérapeutiques traitées dans ce rapport (alarme et desmopressine).

Population

Les études devaient concerner des enfants (âgés de 6 à 16 ans) ayant une énurésie nocturne.

Présentation des résultats

Les études analysées devaient présenter le détail des coûts pris en compte et identifier les sources d'information.

— *Critères d'exclusion des études*

Ont été exclues :

- les études portant sur l'énurésie diurne ou sur une population d'adolescents ou de jeunes adultes ;
- les études ne donnant aucun détail méthodologique sur le recueil des coûts.

— *Identification des études primaires*

À partir d'une lecture des résumés fournis par les bases de données bibliographiques, les articles faisant référence aux alarmes et à la desmopressine ont été sélectionnés. Des textes supplémentaires, c'est-à-dire n'ayant pas été identifiés lors de l'interrogation des bases de données, ont été recherchés à partir des bibliographies de ces articles.

— *Analyse critique méthodologique*

La validité interne (qualité méthodologique des études analysées) et la validité externe (possibilité de transposer les résultats des études dans un autre contexte) ont été étudiées pour chaque article. La validité interne a été appréciée au moyen des critères de Drummond (45) présentés en *Annexe 7*. La validité externe a été étudiée selon les

conditions définies par Späth (46) dans sa thèse : « une évaluation économique est éligible pour la transposition à un autre contexte, si les utilisateurs potentiels peuvent vérifier si les résultats s'appliquent à leur contexte et les adapter, si tel n'est pas le cas ».

— *Extraction des données*

Afin d'extraire les informations pertinentes, une lecture critique des articles sélectionnés a été réalisée à l'aide de la grille de lecture suivante :

1. Le type d'étude économique (étude de coûts, analyse de minimisation des coûts*, analyse coût-efficacité, analyse coût-utilité, analyse coût-bénéfice),
2. La ou les perspectives* retenues (la société, le patient, le payeur, le fournisseur de soins),
3. Les options en concurrence (stratégies thérapeutiques comparées),
4. Le critère d'efficacité clinique retenu (appréciation du score d'énurésie, nombre de nuits sèches par semaine, nombre de nuits humides par semaine, taux de succès, taux de guérison),
5. La population cible retenue (tranches d'âges des enfants considérés, type d'atteinte énurétique),
6. La quantification des coûts et des conséquences (types de coûts, unités monétaires utilisées, système de santé concerné),
7. L'horizon temporel (court, moyen et long terme).

Les données issues des études incluses dans ce document sont présentées sous forme de tableaux synthétiques en *Annexe 8*.

I.2.3. Critères de sélection des études concernant l'impact psychosocial

Les études incluses dans ce rapport devaient satisfaire les critères suivants :

- évaluer les conséquences psychosociales de l'EN et/ou des effets du traitement sur le ressenti de l'enfant énurétique. Les études devaient être comparatives (alarme *versus* desmopressine ; vécu du patient avant et après traitement médicamenteux ; vécu du patient avant et après traitement comportemental par alarme) ;
- utiliser des échelles psychométriques mesurant soit l'estime de soi, soit la compétence perçue, soit le comportement (*Annexe 9*).

I.3. Résultats de la sélection des articles

I.3.1. Nombre d'études cliniques incluses

Soixante-treize publications traitant de la desmopressine et de l'alarme dans l'énurésie ont été identifiées, dont 44 références dans MEDLINE et 29 références dans EMBASE. Soixante-sept publications ne répondaient pas aux critères de sélection prévus par cette évaluation. Six publications répondaient aux critères de sélection (études contrôlées prospectives comparant alarme et desmopressine) (*Tableau 5*). Parmi ces 6 dernières publications, 3 comparaient les alarmes à la desmopressine (47-49) et les 3 autres comparaient les alarmes à l'association alarme + desmopressine (50-52).

Tableau 5. Nombre d'études cliniques incluses.

| Types d'études | Nombre |
|--|----------|
| Revue de synthèse – recommandations sur l'EN | 58 |
| Études non contrôlées impliquant alarme ou desmopressine | 8 |
| Étude contrôlée rétrospective comparant alarme et desmopressine | 1 |
| Études contrôlées prospectives comparant alarme et desmopressine (répondant aux critères d'inclusion) | 6 |
| Total | 73 |

I.3.2. Nombre d'études économiques incluses

Trente-six articles traitant d'analyses économiques en rapport avec le traitement de l'énurésie nocturne de l'enfant ont été identifiés, dont 12 références dans MEDLINE et 24 références dans EMBASE.

Trois articles (*Annexe 8*), répondant aux critères de sélection définis, ont servi de support à l'analyse économique des systèmes d'alarme anti-énurésie dans le traitement de l'énurésie nocturne primaire monosymptomatique (53-55). Ils prenaient en considération les 2 stratégies que ce rapport évalue (alarme anti-énurésie *versus* desmopressine). Ces études ne comparaient pas les alternatives de traitement entre elles mais décrivaient les conséquences économiques de la prise en charge thérapeutique de l'EN. Ces textes apportaient des informations sur les éléments suivants :

- les coûts du traitement de l'énurésie nocturne de l'enfant ;
- la nature des coûts pris en considération dans les études sélectionnées (coûts directs* : dépenses réelles de lavage, coût de l'alarme ou de la desmopressine selon la stratégie choisie, coûts des consultations ; coûts indirects* : coûts des transports et coût d'opportunité pour la personne en charge de l'enfant énurétique).

I.3.3. Nombre d'études portant sur l'impact psychosocial incluses

Soixante-et-un articles portant sur les conséquences psychosociales de l'EN et/ou des effets du traitement sur le ressenti de l'enfant énurétique ont été identifiés, dont 54 dans MEDLINE et 7 dans EMBASE.

Six études répondaient aux critères de sélection définis (55-60). Le détail des études analysées est donné en *Annexe 10*.

II. MARCHÉ DES ALARMES, REMBOURSEMENT ET VARIABILITÉ DES TRAITEMENTS DE L'EN EN FRANCE

La variabilité des pratiques thérapeutiques françaises a suscité des réflexions selon 2 axes.

1. La description de l'offre industrielle des dispositifs d'alarmes anti-énurésie sur le marché français et son impact sur une meilleure information des patients et des professionnels de santé.

La consultation de bases de données économiques (cf. Stratégie de recherche documentaire) n'a apporté aucune information sur le mode d'organisation du marché des alarmes en France. Les industriels ont été contactés afin d'obtenir des données sur les principaux distributeurs sur le marché français, les produits qu'ils proposent, le volume des ventes d'alarmes en 2002 et leur évolution sur les dernières années, la part de marché de ces dispositifs comparativement au traitement médicamenteux.

2. L'accessibilité à ces dispositifs, par le biais notamment de leur mise au remboursement, susceptible d'influer sur les prescriptions des médecins et sur la demande des patients.

En France, les taux de prescription d'alarmes anti-énurésie sont faibles (cf. Généralités). L'absence de remboursement de ces dispositifs pourrait constituer l'un des facteurs économiques limitant les prescriptions (21,30). Une réflexion sur les conditions d'accès au remboursement de ce type de dispositifs a été menée.

Les données de la littérature ont été complétées par une estimation du coût du traitement de l'EN par desmopressine, alarme anti-énurésie ou en l'absence de traitement. Cette étude avait pour objectif de mettre en évidence les coûts discriminants entre les stratégies de prise en charge thérapeutique de l'EN dans le contexte français.

RÉSULTATS

I. ANALYSE DE LA LITTÉRATURE

I.1. Évaluation de la qualité des études

I.1.1. Qualité des études cliniques analysées

— *Caractéristiques générales des études*

Six études prospectives contrôlées ont été analysées. Trois études comparaient l'alarme à la desmopressine (47-49), 3 autres études comparaient l'alarme à l'association alarme + desmopressine (50-52). La totalité des études était monocentrique. Le détail de ces études est présenté en *Annexe 4*.

Le type d'alarme utilisée était variable selon les études. Deux types d'alarmes ont été utilisés :

- le modèle «pad and bell » (contacteur placé sous le patient) : alarme Eastleigh[®] A1 ou A1P (avec la connexion à un contacteur maillé) ou alarme Sesam Dry-Bed[®] (contacteur en aluminium emballé dans du plastique) (47), alarme Sears Wee Alert[®] (48) et alarme Eastleigh SMI[®] (51) ;
- le modèle «body worn » (contacteur placé dans le pyjama ou les sous-vêtements de l'enfant) : alarme Wetstop[®] (49), alarme Palco[®] (48) et alarme Eastleigh Mini-Drinite[®] (51).

Le type d'alarme n'était pas décrit dans 2 des 3 études comparant les alarmes à l'association alarme + desmopressine (50,52).

L'énurésie était nocturne et primaire dans l'ensemble des études analysées. Seule une étude a inclus une faible proportion d'énurésie secondaire et d'énurésie diurne (51). Dans tous les cas, le caractère anorganique était démontré par un examen clinique ou explicitement mentionné dans les critères d'inclusion ou de non-inclusion.

La sévérité de l'EN à l'état basal a été appréciée dans l'ensemble des études analysées. Elle était exprimée de manière variable :

- en nombre de nuits humides par semaine pour 3 études : 5 nuits humides par semaine (48), au moins 3 nuits humides par semaine (50,52) ;
- en nombre de nuits sèches par semaine pour 2 études : 2 nuits sèches par semaine (47), au maximum 6 nuits sèches par semaine (51) ;
- en pourcentage de nuits sèches pour 1 étude (alarme : 14, desmopressine : 21 mais la période sur laquelle porte cette étude n'était pas précisée) (49).

L'âge moyen des enfants était communiqué pour 5 des 6 études analysées (48-52). Il était de 10 ans (extrêmes : 5 à 16 ans).

Le *sex-ratio* était communiqué dans 4 études : 3 garçons pour 1 fille (50), 2,2 garçons pour 1 fille (49), 2 garçons pour 1 fille (51, 52).

Deux études donnaient des informations sur les antécédents des patients (50, 51).

Le recrutement des patients était hospitalier dans les 4 études dans lesquelles il était détaillé (48,50-52).

Une seule étude a exprimé clairement la nécessité pour les patients d'acheter l'alarme ou de se procurer la desmopressine pour pouvoir être traités (49).

— *Qualité méthodologique des études cliniques incluses*

L'analyse des 6 études est présentée en *Annexe 4*.

Analyse de la validité interne des études

La validité interne était moyenne dans 2 études analysées (50,52) et pauvre dans les 4 autres (47-49,51).

- Prévention des biais de sélection

Le mode de sélection des sujets était correctement décrit et les critères d'inclusion et d'exclusion des sujets étaient clairement énoncés dans 5 des 6 études (47,49-52). Le nombre de patients perdus de vue était clairement mentionné dans 4 études (47,49,51,52). Les modalités d'analyse des résultats étaient variables. Elles étaient peu claires (concernant en particulier l'analyse en intention de traiter*) dans 3 études (48,50,51). L'analyse était *per protocol* pour 2 études (47,49). Dans une étude, les perdus de vue étaient considérés comme des échecs (52). La mise en place de moyens pour réduire le nombre de perdus de vue n'a jamais été décrite.

- Prévention des biais d'information

La précision des instruments utilisés (calendriers mictionnels) et les limites de ces instruments n'ont jamais été décrites. Les informations concernant la méthode de collecte des informations étaient succinctes dans l'ensemble des études. Concernant les modalités d'évaluation des résultats, l'expérience a été menée en simple aveugle* dans une étude (50), en double aveugle dans une autre étude (52) et en ouvert dans les quatre dernières études (47-49,51).

- Prévention des biais de confusion

Seules 4 études étaient contrôlées randomisées (47,49,50,52). Le schéma des 2 autres études ne permettait pas d'assurer la comparabilité initiale des groupes de traitement (48,51). Cette dernière n'a été discutée *a posteriori* que dans 3 études (47,51,52). Il n'existait aucune tentative de contrôle des facteurs de confusion identifiés (choix d'un schéma d'étude (stratification) ou d'une analyse statistique appropriée (ajustement)).

- Évaluation de la précision de l'étude

La précision des données (calcul effectué pour déterminer la taille de l'échantillon, précision de l'erreur alpha, estimation de la puissance* statistique de l'étude, présentation du plan d'analyse) n'était discutée que dans une seule étude (52).

- Analyse de la pertinence clinique des études

La pertinence clinique de 3 études (50-52) était moyenne ; elle était faible dans 3 autres études (47-49). Ceci était la conséquence du caractère sélectionné des patients inclus, de la faiblesse des effectifs, du caractère monocentrique des études et du manque de recul : suivi post-thérapeutique de 3 mois (50), de 6 mois (49,52) et de 1 an (48).

I.1.2. Qualité des études économiques analysées

— *Caractéristiques générales des études*

Une seule étude était comparative (55) : il s'agissait d'une étude de coûts prospective britannique, comparant la prise en charge de l'EN par alarme anti-énurésie, desmopressine ou en l'absence de traitement (utilisation de couches, par défaut). Les perspectives retenues étaient collectives (système national de santé) et individuelles (famille).

L'analyse de Gouda et *al.* (53) était une étude de coûts française descriptive et prospective. Elle portait sur différents troubles mictionnels (énurésie nocturne isolée, instabilité vésicale et autres troubles complexes) et s'intéressait à l'utilisation de la desmopressine, de l'alarme anti-énurésie ou de la thérapie comportementale (psychothérapie). Aucune comparaison n'a été effectuée entre les traitements. La perspective selon laquelle l'étude était menée n'était pas précisée.

L'étude de Nørgaard et Andersen (54) était une analyse de coûts danoise. Elle était prospective et adoptait une perspective individuelle. Les traitements considérés étaient la desmopressine, l'utilisation d'alarme anti-énurésie ou l'absence de traitement (utilisation de couches par défaut) mais aucune comparaison des traitements entre eux n'a été effectuée.

— *Qualité méthodologique des études économiques incluses*

- Analyse de la validité interne

La validité interne (rigueur méthodologique) des articles sélectionnés était faible. L'analyse des critères de la grille de Drummond pour chacune des études sélectionnées est présentée en *Annexe 8*.

- Effectif des études

L'effectif des patients inclus dans les études était très faible : 15 enfants dans l'étude de Gouda et *al.* (53), 11 enfants dans l'étude de Pagner et Holmes (55), étude du cas de 2 enfants (1 enfant virtuel par famille) dans l'étude de Nørgaard et Andersen (54).

- Critères d'inclusion des patients

Les critères d'inclusion des patients étaient peu explicites. Le seul critère d'inclusion retenu par Pugner et Holmes (55) dans leur étude était l'âge des enfants énurétiques (entre 6 et 12 ans, sans plus de précision). L'étude de Gouda et *al.* (53) a inclus des enfants âgés de 6 à 16 ans ayant consulté entre le 1^{er} mars et le 1^{er} juillet 1994. L'analyse menée par Nørgaard et Andersen (54) ne comportait aucun critère d'inclusion des patients puisqu'elle reposait sur 2 familles « virtuelles » dans le cadre d'une simulation du coût des stratégies thérapeutiques considérées.

- Définition du symptôme

La définition de l'énurésie nocturne de l'enfant était différente selon les études : il s'agissait du « *bed-wetting* » pour Nørgaard et Andersen (54), d'énurésie nocturne primaire pour Pugner et Holmes (55) et d'énurésie nocturne monosymptomatique (ou isolée) pour Gouda et *al.* (53).

- Perspectives analysées

Les perspectives analysées étaient différentes selon les études : point de vue non précisé dans l'étude de Gouda et *al.* (53), perspective individuelle dans l'étude de Nørgaard et Andersen (54), points de vue de la famille et de la collectivité pour Pugner et Holmes (55). Cette hétérogénéité des perspectives retenues était une limite à la comparabilité des études, mais constituait également une source d'informations sur les différents points de vue adoptés par les auteurs, et sur leurs conséquences sur la nature des coûts analysés.

- Évaluation et mesure des coûts, mode de recueil et de valorisation

Deux études (53,54) étaient principalement axées sur les coûts directs ; seule l'étude de Pugner et Holmes (55) a également pris en considération les coûts indirects.

- Facteur temps

La durée d'administration des traitements et le moment auquel l'évaluation des coûts avait lieu n'étaient pas toujours définis. L'étude de Nørgaard et Andersen (54) ne donnait aucune de ces 2 informations : les coûts pris en compte dans l'analyse étaient annualisés puis actualisés sur 10 ans. Ce choix n'était pas explicité. Gouda et *al.* (53) précisaient que les coûts étaient évalués sur une période de 4 mois (correspondant à la durée de suivi des patients) puis annualisés ; les traitements administrés étaient prescrits à l'issue de la première consultation et étaient poursuivis sans qu'aucune précision ne soit donnée sur la durée (effective ou optimale). Enfin, l'étude de Pugner et Holmes (55) était fondée sur les 12 premiers mois de traitement à partir de la date de diagnostic du symptôme ; elle évaluait les coûts sur la base des 3 derniers mois (période considérée par les auteurs comme appropriée à la comparaison des 3 stratégies).

- Analyse de la validité externe des études

Les 3 études analysées ont été menées dans des pays différents : la France (53), le Danemark (54) et le Royaume-Uni (55). La variété des systèmes de santé nationaux, des modalités de prescription et des taux de remboursement des traitements

médicamenteux ou des alarmes pouvait constituer un obstacle aux tentatives de comparabilité ou de transposabilité des études.

I.1.3. Qualité des études analysées portant sur les conséquences psychosociales de l'EN et/ou des effets du traitement sur le ressenti de l'enfant énurétique

Six études portaient sur les conséquences psychosociales de l'EN et/ou des effets du traitement sur le ressenti de l'enfant énurétique (*Annexe 10*).

— *Caractéristiques générales des études*

Deux articles traitaient exclusivement des conséquences psychosociales de l'EN sur l'enfant : une étude économique (55) et une revue de synthèse (60). Les 4 autres études ont spécifiquement évalué les effets du traitement sur le ressenti de l'enfant énurétique (56-59). L'étude de Longstaffe et al. (58) comparait l'alarme au traitement médicamenteux par desmopressine. L'objectif de cet essai contrôlé randomisé était de déterminer les changements comportementaux et les différences de vécu de l'EN après 6 mois de traitement de l'énurésie nocturne primaire monosymptomatique. L'objectif de l'article de Moffatt (57) était de présenter la différence comportementale des enfants souhaitant recevoir un traitement, comparativement à ceux ne le souhaitant pas, et la recherche d'amélioration comportementale après traitement, ainsi que l'éventuelle détérioration de l'état émotionnel des enfants en cas d'échec du traitement administré. La revue de synthèse menée par Butler (59) a évalué les effets des traitements sur le comportement des enfants énurétiques.

— *Qualité méthodologique des études incluses*

Les études concernant les conséquences psychosociales de l'EN et/ou les effets du traitement sur le ressenti de l'enfant énurétique présentaient certaines limites :

- l'ensemble de ces études citait les indicateurs de mesures de l'impact psychologique ou du ressenti de l'enfant énurétique mais certaines ne les décrivaient pas (55,60) ;
- le type d'énurésie nocturne n'était pas précisé dans certains articles (55-57,59) ;
- les résultats n'étaient pas individualisés selon le type de traitement administré mais présentés globalement (55,57) ;
- certaines études ne donnaient aucune information sur le type de traitement administré aux enfants énurétiques (59,60) ;
- la qualité métrologique (acceptabilité, pertinence, fiabilité, sensibilité, validité) des indicateurs de mesure de l'impact psychologique n'a pas été critiquée ;
- il existait une hétérogénéité des populations (âge), des instruments de mesure, et de ce qui était mesuré (estime de soi, comportement, troubles émotionnels).

I.2. Études comparatives alarmes *versus* desmopressine

Trois études (47-49) ont comparé l'efficacité et la sécurité des alarmes et de la desmopressine. Les données principales de ces études sont résumées dans le *Tableau 6*. Le détail de chacune de ces études est présenté en *Annexe 4*.

Évaluation des systèmes d'alarme dans le traitement de l'énurésie nocturne primaire monosymptomatique
Version confidentielle– Ne pas diffuser

Tableau 6. Résumé des données d'efficacité et de sécurité des systèmes d'alarme comparativement à la desmopressine.

| Auteur | Année | Effectif | Schéma d'étude | Intervention dans chaque groupe | Durée de ttmt (sem.) | Suivi en mois | Efficacité (critères de jugement) | Complications/observance |
|------------------|-------|----------|--|---|----------------------|---------------|---|--|
| Wille, 1986 (47) | 1986 | 50 | Étude prospective contrôlée randomisée | Alarme Eastleigh® A1 ou AIP ou alarme Sesam Dry-Bed / Desmopressine | 12* | 3 | <p><u>Efficacité durant le traitement</u> (<i>nombre de nuits sèches par semaine</i>)</p> <p>Différences intergroupes : durant la 1^{re} semaine de traitement : A : 2,5 / D : 4,5. Tendance identique durant les 3 semaines suivantes p < 0,001</p> <p><u>9 dernières semaines de traitement</u> : patients plus secs avec l'A qu'avec la D, mais différence statistiquement significative uniquement à la 11^e semaine p < 0,002</p> <p><u>Efficacité en fin de traitement</u> (<i>taux d'amélioration</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Différences intragroupes : les 2 groupes de patients sont significativement plus secs qu'avant traitement A : < 0,001 – D : < 0,02 - Différences intergroupes : non significatives A : 86 % - D : 70 % <p>p ND</p> <p><u>Efficacité durant le suivi</u> (<i>taux d'amélioration à long terme</i>)</p> <p>A : 18 (82 %) D : 10 (42 %)</p> <p><u>Cross-overs</u> :</p> <p>A après D : 5 non-réponses, 2 ont été améliorés D après A : 2/3 ont été améliorés mais ont rechuté</p> <p><u>Nombre de rechutes</u></p> <p>A : 1 - nouveau traitement par A inefficace D : 10 - nouveau traitement par D efficace chez 7 patients à l'arrêt du traitement : rechute immédiate chez 4 patients et rechute à 2 mois chez 1 patient.</p> | <p><u>effets indésirables</u> : aucun effet indésirable sérieux</p> <ul style="list-style-type: none"> - D : inconfort nasal n = 5 (13 %) – épistaxis occasionnel n = 1 (3 %) – sensation de mauvais goût n = 2 (5 %). - A : fausses alarmes n = 21 (78 %) – non fonctionnement de l'alarme n = 5 (19 %) – non réveil de l'enfant n = 15 (56 %) – réveil des autres membres de la famille n = 15 (56 %) – sensation de refroidissement liée à l'A : n = 1. |

* puis *cross-over* durant 12 semaines en cas d'échecs après le 1^{er} traitement – poursuite du traitement initial durant 12 semaines si rechute dans les 12 semaines après l'arrêt du traitement

Tableau 6 (suite). Résumé des données d'efficacité et de sécurité des systèmes d'alarme comparativement à la desmopressine.

| Auteur | Année | Effectif | Schéma d'étude | Intervention dans chaque groupe | Durée tmt (sem.) | Suivi en mois | Efficacité (critères de jugement) | Complications/observance |
|-----------------------------|-------|----------|---|--|----------------------|---------------|---|---|
| Monda et Husmann, 1995 (48) | 1995 | 261 | Étude prospective contrôlée non randomisée | Observation / Alarme Sears Wee Alert® ou Palco® / Desmopressine / Imipramine | 24 | 6 | <p><u>Efficacité en fin de traitement</u> (à 6 mois) (<i>continence</i>) O : 6 % (n = 3/50) / A : 68 % (n = 54/79) : / D : 68 % (n = 60/88) / I : 32 % (n = 14/44) p < 0,001 pour chacun des 3 groupes de traitement en comparaison au groupe contrôle</p> <p><u>Efficacité durant le suivi</u> (à 12 mois) O : 16 % (n = 8/50) / A : 56 % (n = 44/79) : / D : 10 % (n = 9/88) / I : 16 % (n = 7/44) p < 0,01 pour le groupe traité par A uniquement en comparaison au groupe contrôle, au groupe traité par D et à celui traité par I.</p> <p><u>Taux de rechutes</u> A : 13 % (n = 10/79) : / D : 10 % (n = 51/88) / I : 16 % (n = 7/44)</p> | <p><u>Observance</u> (à 3 et 6 mois)</p> <ul style="list-style-type: none"> - I : 58 % / 50 % ; Causes de non-observance : persistance de l'EN (43 %) et hyperactivité (7 %). - D : 68 % / 68 % ; Causes de non-observance persistance de l'EN (32 %). Aucun lien entre non-observance et survenue d'effets indésirables. - A : 68 % / 8 % ; causes de non-observance : succès thérapeutique (60 %), échec thérapeutique (25 %), insatisfaction par rapport au système d'A (6 %). <p><u>Effets indésirables</u> : ND</p> |
| Faraj et al., 1999 (49) | 1999 | 135 | Étude prospective contrôlée randomisée avec <i>cross-over</i> en cas de non-réponse à la première proposition | Alarme Wet-Stop® / Desmopressine | A : 8 à 12 D : 12 | 4 à 6 | <p><u>Efficacité durant le traitement</u> (<i>pourcentage de nuits sèches</i>) A (n = 31) : 50 / D (n = 27) : 80 à j 15 p = 0,001</p> <p><u>Efficacité en fin de traitement</u> (<i>pourcentage de nuits sèches</i>) A (n = 31) : 90 / D (n = 27) : 85 à 2-3 mois p NS</p> <p><u>Efficacité durant le suivi</u> (<i>pourcentage de nuits sèches</i>) A (n = 31) : 94 / D (n = 27) : 78 à 4-6 mois p = 0,01</p> <p><u>Taux de rechutes</u> : ND</p> | <p><u>Observance</u> :</p> <p>Non-observance chez un tiers des patients sous D et chez la moitié des patients traités par A.</p> <p><u>Effets indésirables</u> : ND</p> |

I.2.1. Données d'efficacité objective

Cinq critères d'efficacité ont été utilisés dans les études comparant les alarmes à la desmopressine :

- le nombre de nuits sèches par semaine ;
- le taux de succès ;
- le pourcentage de patients continents ;
- le pourcentage de nuits sèches ;
- le nombre de rechutes.

L'étude prospective contrôlée randomisée de Wille (47) portait sur 50 patients traités par alarme ou desmopressine durant 3 mois. Elle utilisait 2 critères de jugement de l'efficacité des traitements :

- le nombre de nuits sèches par semaine durant le traitement ;
- le taux de succès durant le suivi.

Le succès était défini par l'existence de moins de 5 nuits humides durant les 28 dernières nuits (en moyenne une nuit humide ou moins par semaine) ou par la réduction significative du score d'énurésie. Le score d'énurésie était établi à partir du calendrier tenu au domicile des patients (notation : sec = 1, un peu humide = 2, très humide = 3). Les patients qui étaient plus secs après traitement (en comparaison à avant le traitement), mais encore un peu humides, étaient considérés comme cliniquement améliorés et pris en compte comme des succès thérapeutiques.

Wille (47) a conclu à la supériorité de la desmopressine sur l'alarme durant les 3 premières semaines ($p < 0,001$). La fréquence de nuits humides était significativement plus basse en fin de traitement pour chacun des 2 groupes (alarme : $< 0,001$ – desmopressine : $< 0,02$). Cette baisse était plus marquée pour le groupe traité par alarme. Plus précisément, la différence intergroupes était non statistiquement significative en fin de traitement (alarme : 86 % - desmopressine : 70 %) et significative «à long terme» (alarme : 82 % - desmopressine : 42 %). Dans les 2 cas, la valeur du degré de signification p n'a pas été communiquée. Dans le premier cas, il pouvait s'agir d'un défaut de puissance statistique. Dans le second cas, la pertinence clinique de la différence entre les 2 groupes de traitement n'a pas été discutée. Cette supériorité de l'alarme à plus long terme s'expliquait probablement par la différence dans les taux de rechutes (50 % des patients traités par desmopressine ont rechuté après le traitement contre seulement 5 % pour les patients traités par alarme). L'utilisation de 2 critères de jugement différents n'était pas argumentée par l'auteur de cette étude. La validation du score d'énurésie n'était pas discutée. La définition de l'amélioration clinique était très floue. La notion de «long terme» n'était pas définie. Les données d'efficacité étaient issues de la lecture d'un graphique, rendant difficile l'interprétation des intervalles de confiance de la moyenne des nuits sèches par semaine.

D'autres limites ont été identifiées : les modalités de suivi de l'étude n'étaient pas décrites, le sex-ratio et l'âge des patients n'étaient pas communiqués et l'analyse des résultats était *per protocol*.

L'étude prospective contrôlée non randomisée de Monda et Husmann (48) portait sur 261 patients non traités ou traités par alarme, desmopressine ou imipramine durant 6 mois. Le critère de jugement de l'efficacité des traitements était le taux de continence. La continence était dans cette étude définie par l'absence de nuit humide par mois ou l'existence d'une nuit humide par mois.

Monda et Husmann (48) ont conclu qu'à 6 mois, les taux de continence observés avec les 3 traitements (imipramine, desmopressine et alarme) étaient statistiquement plus importants que le taux de continence spontané (16 %). Seulement 16 % et 10 % des patients traités respectivement par imipramine et desmopressine sont restés continents à 1 an. Seul le traitement par alarme a donné des résultats persistants (56 % de continents à 1 an ; $p < 0,01$ pour le groupe traité par alarme en comparaison au groupe contrôle, au groupe traité par desmopressine et à celui traité par imipramine). L'alarme était le moyen le plus efficace de traitement de l'EN primaire monosymptomatique. La capacité de la desmopressine à réduire l'EN, couplée à son incapacité à la guérir ont incité les auteurs à l'utiliser dans des situations ponctuelles.

La principale limite de l'étude de Monda et Husmann était l'absence de randomisation. Les traitements étaient laissés au choix des enfants et/ou de leur famille, ne permettant pas alors d'assurer une comparabilité initiale des groupes. Un biais d'attrition ne pouvait être écarté, les modalités d'analyse des résultats n'étant pas décrites (analyse en intention de traiter ?). Le calcul du nombre de sujets nécessaires n'a pas été réalisé *a priori*. La signification clinique des résultats n'a pas été discutée.

L'étude de Faraj et *al.* (49) était prospective contrôlée randomisée. Elle portait sur 135 patients traités par alarme ou desmopressine pendant 3 mois. Un *cross-over* avait lieu en cas de non-réponse à la première proposition thérapeutique. Le critère de jugement de l'efficacité des traitements était le pourcentage de nuits sèches. L'unité de temps à laquelle se rapportait ce pourcentage n'était pas définie.

Faraj et *al.* ont constaté qu'après 15 jours, les patients sous desmopressine étaient rapidement améliorés, avec un pourcentage de nuits sèches plus élevé (80%) que pour les patients traités par alarme (50 %) ($p = 0,001$). Faraj et *al.* ont conclu que les résultats obtenus par desmopressine et alarme étaient comparables après 2 à 3 mois de traitement et que 2 à 3 mois après l'arrêt du traitement, les enfants traités par alarme avaient des résultats plus durables (94 % contre 78 % pour desmopressine) ($p = 0,01$).

L'étude de Faraj et *al.* comportait de nombreux biais : critères de jugement incomplètement définis, absence de randomisation (traitements proposés aux enfants) ne permettant pas d'assurer l'homogénéité et la comparabilité des groupes, nombreux perdus de vue (50 % des patients traités par alarme, 30 % des patients traités par desmopressine), analyse *per protocol*, type d'analyses statistiques utilisées non décrit, résultats à l'issue du traitement considérés comme comparables en raison d'une différence non statistiquement significative (ce qui pouvait s'expliquer par un défaut de puissance compte tenu de la faiblesse de l'effectif et de la proportion importante de perdus de vue), données du *cross-over* non exploitées, signification clinique des résultats non discutée.

I.2.2. Données d'efficacité subjective

Aucune des 3 études analysées (cf paragraphe précédent) n'a utilisé de critères d'efficacité subjective (qualité de vie, préférences du patient).

I.2.3. Données de sécurité

— *Mortalité*

Aucun décès n'a été rapporté dans la littérature étudiée.

— *Morbidité*

Sur les 3 études comparant l'alarme à la desmopressine, seule l'étude de Wille (47) a apporté des informations concernant la sécurité des thérapeutiques. Dans cette étude, aucun effet indésirable sérieux n'a été recueilli.

Ont été notés :

- avec la desmopressine : inconfort nasal, épistaxis occasionnel, sensation de mauvais goût ;
- avec l'alarme : fausses alarmes, non-fonctionnement de l'alarme, non-réveil de l'enfant, réveil des autres membres de la famille, sensation de refroidissement liée à l'alarme.

I.2.4. Données d'observance

L'observance du traitement a été mesurée dans 2 des 3 études analysées.

Monda et Husmann (48) ont noté une non-observance chez un tiers des patients à la moitié de la durée du traitement, quel que soit le groupe de traitement. Concernant le traitement par desmopressine, la non-observance était secondaire à une persistance de l'EN, et il n'y avait pas de lien avec l'éventuelle survenue d'effets indésirables. Concernant le traitement par alarme, les causes de non-observance étaient un succès thérapeutique (60 %), un échec thérapeutique (25 %), une insatisfaction par rapport au système d'alarme (6 %).

Faraj et *al.* (49) ont noté une non-observance chez un tiers des patients sous desmopressine et chez la moitié des patients traités par alarme. Dans cette étude, les traitements n'étaient pas fournis au patient, afin de respecter les conditions réelles d'utilisation. Selon Faraj et *al.*, ceci expliquerait l'exclusion de 44 % des patients qui ne s'étaient pas procuré la desmopressine ou qui n'avaient pas acheté l'alarme.

I.2.5. Données économiques

Trois études (53-55) ont servi de support à l'analyse économique du traitement de l'EN. Une seule étude (55) a mis en perspective les 2 stratégies analysées : desmopressine *versus* alarme anti-énurésie. Les critères d'efficacité analysés étaient : le nombre de nuits humides par semaine ou par mois (54,55) ou non précisés (53), mais aucune de ces 3 études ne donnait d'hypothèses ou ne formulait un postulat quant à l'efficacité comparée de chacun des traitements analysés. Il s'agissait d'études descriptives.

L'étude de Gouda et *al.* (53), portant sur 48 enfants (22 filles) âgés de 6 à 16 ans, a évalué le coût engendré par les troubles mictionnels sur une période de 4 mois. Le montant annuel de chaque catégorie de dépenses a été calculé sur cette base. L'énurésie nocturne isolée (n = 15 ; 11 garçons et 4 filles) faisait partie de ces troubles. Les dépenses annuelles pour un enfant atteint d'énurésie nocturne isolée

s'élevaient à un peu plus de 200 € (1 317,78 FF) en moyenne (*Tableau 7*). Les dépenses dites « annexes » (coûts de transport pour se rendre aux consultations, couches, etc.) représentaient 46 % du coût total avec une moyenne de 93 € (610 FF). Le fait de considérer que l'énurésie disparaissait généralement spontanément pour négliger le symptôme ne paraissait pas justifié : selon Gouda et *al.*, les dépenses liées à l'achat des couches et des lessives dépassaient celles d'un traitement. Aucune donnée chiffrée ne permettait de confirmer ces derniers propos.

Tableau 7. Somme des dépenses annuelles (€) effectuées par enfant pour le traitement de l'EN (moyenne ± écart type, médiane [extrêmes]).

| Dépenses | Énurésie nocturne isolée |
|-------------------------|---|
| Traitements | 89,56 ± 52,95 81,37 [7,95 – 212,69] |
| Consultations | 16,77 ± 10,68 14,37 [4,30 – 45,30] |
| Examens | 1,56 ± 3,21 0,15 [0 – 11,27] |
| Sous-total | 107,90 ± 59,81 |
| Dépenses médicales | 97,84 [23,62 – 257,99] |
| Dépenses annexes | 93 ± 37,31 92,56 [8,79 – 168,64] |
| Dépenses totales | 200,88 ± 85,11 179,89 [44,68 – 358,62] |

D'après Gouda et *al.*, 1995 (53)

La part des dépenses médicales dans le coût total et la variabilité de leurs extrêmes étaient importantes (de 23,62 à 257,99 €).

Cette étude a isolé les coûts associés à l'EN parmi l'ensemble des coûts en rapport avec les troubles mictionnels bénins de l'enfance. Elle a permis de montrer que ce symptôme n'était pas le plus complexe des troubles mictionnels bénins de l'enfance ni le plus coûteux en termes de prise en charge thérapeutique. Elle a mis en évidence la part importante du coût total liée aux dépenses annexes (couches, lessive, transport).

Cette étude présentait de nombreuses limites : l'effectif de patients concernés était restreint (n = 15 enfants atteints d'EN isolée sur 48 sujets au total dans l'étude) ; le nombre d'enfants traités par alarme ou médicaments n'était pas précisé ; la durée du traitement dans chacun des cas n'était pas définie ; le point de vue analysé dans l'étude n'était pas précisé. Les coûts ont été valorisés sur une période de traitement de 4 mois ; les auteurs ne précisaient pas de quelle façon la valorisation de la prise en charge de ces patients sur une année avait été déterminée (absence de traitement, traitement artificiellement prolongé sur un an, extrapolation ?) (53).

L'étude de Nørgaard et Andersen (54) a évalué les conséquences économiques liées au traitement d'un enfant énurétique dans une famille. Deux familles « virtuelles » étaient considérées dans cette étude. Il s'agissait d'une simulation du coût des stratégies thérapeutiques considérées. Elle a déterminé les coûts réels à la charge de la famille selon le type de traitement choisi (*Tableau 8*). Le traitement médicamenteux par desmopressine représentait dans cette étude l'option la plus coûteuse mais n'était à la charge des familles qu'à hauteur de 25 % (le reste étant remboursé par le système de santé danois). Le prix d'un système d'alarme était comparable à celui de l'utilisation d'une couche par nuit (54).

Tableau 8. Coûts (€) restant à la charge des familles selon le type de traitement retenu.

| Type de traitement | Coûts à la charge de la famille |
|---|---------------------------------|
| Aucun traitement (coût du lavage et du séchage des draps, couvertures et vêtements de nuit) | 323 |
| Desmopressine | 214 |
| Utilisation de couches | 180 |
| Utilisation d'alarmes | 162 |

D'après Nørgaard et Andersen, 1994 (54)

Selon Nørgaard et Andersen, ces résultats sous-estimaient les coûts réels pour les familles d'un enfant énurétique puisqu'ils ne prenaient en compte que les coûts annuels sans tenir compte du fait que la charge économique était fonction de la durée pendant laquelle l'enfant était énurétique. Aucune précision n'était donnée sur le type d'énurésie nocturne étudié ; la durée des traitements dans chacune des alternatives n'était pas précisée.

Les auteurs ont considéré la baisse de revenu disponible pour les familles d'un enfant énurétique. L'estimation de cette baisse de revenu en termes de diminution de pouvoir d'achat permettrait selon les auteurs de comparer les données de cette étude danoise avec celles issues d'autres pays avec des niveaux de vie identiques.

Les auteurs ont évalué le nombre minimal de nuits humides par semaine (2 à 3 nuits humides par semaine, dans cette étude) au-delà duquel la prise en charge des soins paraissait justifiée, selon le système de santé danois (coûts annuels supérieurs à 2 400 DKK) (54).

L'étude de Pagner et Holmes (55) a analysé les coûts directs et indirects du traitement de l'EN. Le coût total a été estimé à partir d'études de cas dans 5 pays et les résultats ont été rapportés pour 3 pays (la Suède, le Royaume-Uni et l'Allemagne). Cette étude a démontré que le traitement médicamenteux par desmopressine avait un effet immédiat chez les répondants : il permettait d'alléger la contrainte économique des familles en traitant cette catégorie de patients dès le premier jour et en réduisant les ressources utilisées à leur minimum. Le coût total de l'absence de traitement chez les enfants atteints d'énurésie sévère (3 nuits humides ou plus par semaine) était supérieur aux autres stratégies de prise en charge thérapeutique.

I.3. Études comparatives alarmes *versus* alarme associée à la desmopressine

Trois études ont comparé l'alarme à l'association alarme + desmopressine (50-52). Les principales données comparatives d'efficacité et de sécurité des alarmes et de l'association alarme + desmopressine sont résumées dans le *Tableau 9*. Le détail de chacune de ces études est présenté en *Annexe 4*.

Tableau 9. Résumé des données d'efficacité et de sécurité des systèmes d'alarme comparativement à l'association alarme – desmopressine.

| Auteur | Année | Effectif | Schéma d'étude | Intervention dans chaque groupe | Suivi en mois | Efficacité (critères de jugement) | Complications/observance |
|--------------------------|-------|----------|--|---|---------------|---|--------------------------|
| Sukhai et al., 1989 (50) | 1989 | 28 | Étude prospective contrôlée randomisée en simple aveugle | Alarme (type ?) + Desmopressine / Alarme (type ?) + placebo | De 1 à 6 mois | <p>A + D :</p> <p>nombre de nuits sèches par semaine : $5,1 \pm 0,4$ score d'énurésie : $10,2 \pm 0,6$, $p < 0,001$ entre période pré-thérapeutique et période de traitement par A + D.</p> <p>A + P :</p> <p>nombre de nuits sèches par semaine : $4,1 \pm 0,4$ score d'énurésie : $11,6 \pm 0,6$, $p < 0,05$ entre période de traitement par A + P et période de traitement par A + D :</p> <p>le nombre de nuits sèches n'est pas fonction de la séquence des traitements : l'association A + D est statistiquement plus efficace que l'association A + P, quel que soit l'ordre dans lequel ces associations ont été administrées ($4,41 \pm 0,6$ vs $3,85 \pm 0,6$ ($p < 0,05$) et $5,85 \pm 0,4$ vs $4,32 \pm 0,5$ ($p < 0,01$) respectivement pour la 1^{re} et la 2^{de} période de traitement.</p> <p>Efficacité 6 semaines après la fin du traitement nombre de nuits sèches par semaine : $4,5 \pm 0,5$ score d'énurésie : $11,9 \pm 1,0$</p> <p>Efficacité 3 mois après la fin du traitement : nombre de nuits sèches par semaine : $4,1 \pm 0,6$ score d'énurésie : $12,8 \pm 1,2$</p> <p>Taux de rechutes : 5/24 (21 %) durant les 6 semaines post-thérapeutiques.</p> | Aucun effet indésirable |

Tableau 9 (suite). Résumé des données d'efficacité et de sécurité des systèmes d'alarme comparativement à l'association alarme - desmopressine

| Auteur | Année | Effectif | Schéma d'étude | Intervention dans chaque groupe | Suivi en mois | Efficacité (critères de jugement) | Complications/ observance |
|---------------------------------------|-------|----------|---|---|---------------|---|---|
| Bradbury et Meadow, 1995 (51) | 1995 | 71 | Étude prospective contrôlée non randomisée (matching en fonction des facteurs pronostiques) | Alarme + Desmopressine / Alarme | 6 | <p>Efficacité en fin du traitement : nombre de nuits sèches par semaine : A + D : 6,1 [5,6-6,7] / A : 4,8 [4,0-5,6] p < 0,01 succès : A + D : 27 / A : 16 Chi-2 : 8,02 p < 0,005 temps nécessaire à l'obtention d'une guérison : 9 semaines dans les 2 groupes efficacité étudiée dans 2 sous-groupes de patients (énurésie sévère (au maximum 2 nuits sèches par semaine) et troubles comportementaux ou problèmes familiaux ou les 2).</p> | Aucun effet indésirable concernant la D. Pas d'info sur les effets indésirables liés à l'A |
| Leebeek-Groenewegen et al., 2001 (52) | 2001 | 93 | Étude prospective contrôlée randomisée en double aveugle | Alarme + Desmopressine / Alarme + placebo | 6 | <p>Efficacité durant le traitement : 3 semaines après le début du traitement : nombre de nuits humides par semaine : A + D : 2,93 - A + P : 3,86 p = 0,014 (seule période de traitement où la différence est statistiquement significative) autres visites prévues par le protocole : différence non statistiquement significative. Efficacité 2 semaines après la fin du traitement Taux de succès (% incluant les patients guéris) : A + D : 59,6 - A + P : 56,5 p ND Taux de guérison : A + D : 31,9 - A + P : 39,1 p ND Efficacité 6 mois après la fin du traitement Taux de succès (% incluant les patients guéris) : A + D : 53,2 - A + P : 54,3 p ND Taux de guérison : A + D : 36,2 - A + P : 37 p ND Taux de rechutes : ND</p> | Aucun effet indésirable dans les 2 groupes |

ND : non déterminé

I.3.1. Données d'efficacité objective

Quatre critères d'efficacité objective ont été utilisés dans les études comparant les alarmes à la desmopressine :

- le nombre de nuits sèches par semaine ;
- le score d'énurésie ;
- le nombre de nuits humides par semaine ;
- le nombre de succès ou le taux de succès ;
- le taux de guérison ;
- le taux de rechutes.

L'étude de Sukhai et *al.* (50) était prospective contrôlée randomisée en simple aveugle. Elle a inclus 28 patients traités au total durant 6 semaines. Cette étude comportait un *cross-over* après une première période de traitement de 2 semaines par alarme + desmopressine ou alarme + placebo. Deux critères de jugement de l'efficacité des traitements ont été utilisés :

- le nombre de nuits sèches par semaine ;
- un score d'énurésie. Ce score utilisait la notation suivante : sec = 1 ; légèrement humide = 2 ; très humide = 3. Les patients étaient considérés comme secs s'ils expérimentaient plus de 5 nuits sèches par semaine durant la période post-thérapeutique. Les patients étaient considérés comme améliorés si le nombre de nuits sèches par semaine était significativement plus important que dans la période préthérapeutique.

Sukhai et *al.* (50) ont conclu que l'association alarme + desmopressine était statistiquement plus efficace que l'association alarme + placebo, quel que soit l'ordre dans lequel ces associations étaient administrées ($4,41 \pm 0,6$ vs $3,85 \pm 0,6$ ($p < 0,05$) et $5,85 \pm 0,4$ vs $4,32 \pm 0,5$ ($p < 0,01$) respectivement pour la 1^{re} et la 2^{de} période de traitement).

L'utilisation de 2 critères de jugement différents n'était pas argumentée par les auteurs de cette étude. La validation du score d'énurésie n'était pas discutée. La définition de l'amélioration clinique était très floue (nombre de nuits sèches par semaine « significativement plus important que dans la période préthérapeutique »).

D'autres limites ont été identifiées : la faiblesse des effectifs, le caractère monocentrique de l'étude, la non-discussion de la comparabilité initiale des groupes de traitement, la non-description des modalités de suivi de l'étude. Le recours à un double-aveugle aurait été rendu possible par le schéma de l'étude. Un biais d'attrition ne pouvait être écarté, les modalités d'analyse des résultats n'étant pas décrites (en particulier concernant l'existence d'une analyse des données en intention de traiter). Le calcul du nombre de sujets nécessaire n'a pas été réalisé *a priori*. La signification clinique des résultats n'a pas été discutée. La brièveté de l'étude et le choix d'un schéma d'étude fondé sur un *cross-over* n'ont pas permis de comparer l'efficacité des traitements à long terme.

L'étude de Bradbury et Meadow (51) était prospective contrôlée non randomisée (*matching* en fonction des facteurs pronostiques). Elle portait sur 71 patients traités pendant 6 semaines.

Deux critères de jugement de l'efficacité des traitements ont été utilisés :

- le nombre de nuits sèches par semaine ;
- le nombre de succès. Le succès était défini par l'obtention de 4 semaines sèches consécutives.

L'efficacité a en particulier été étudiée dans 2 sous-groupes de patients (énurésie sévère (au maximum 2 nuits sèches par semaine) et troubles comportementaux ou problèmes familiaux ou les 2).

Bradbury et Meadow ont conclu que l'association alarme + desmopressine augmentait significativement le nombre de nuits sèches par semaine obtenu à la fin du traitement ainsi que le nombre de succès thérapeutiques, par rapport au traitement par alarme seule (nombre de nuits sèches par semaine : alarme + desmopressine : 6,1 [5,6-6,7] / alarme : 4,8 [4,0-5,6] $p < 0,01$; succès : χ^2 de 8,02 $p < 0,005$).

Les limites de l'étude de Bradbury et Meadow étaient une absence d'allocation aléatoire des traitements, la faiblesse des effectifs, le caractère monocentrique de l'étude, un biais d'attrition qui ne pouvait être écarté, les modalités d'analyse des résultats n'étant pas décrites (analyse en intention de traiter ?), l'hétérogénéité de la population incluse (proportion de patients atteints d'énurésie diurne ou d'énurésie secondaire), l'absence de calcul du nombre de sujets nécessaire *a priori*, la réalisation d'analyses par sous-groupes biaisées car non prévues par le protocole, et l'absence d'informations sur le devenir des patients à long terme. Enfin, la signification clinique des résultats n'a pas été discutée (51).

L'étude de Leebeek-Groenewegen et *al.* (52) était prospective contrôlée randomisée en double aveugle. Elle portait sur 93 patients traités pendant 9 semaines (association alarme + desmopressine ou alarme + placebo pendant 6 semaines puis alarme seule pendant 3 semaines). Trois critères de jugement de l'efficacité ont été utilisés :

- le nombre de nuits humides par semaine ;
- le taux de guérison. La guérison était définie par la réduction d'au moins 50 % du nombre de nuits humides par semaine par rapport à l'état basal ;
- le taux de succès. Le succès correspondait à la réduction d'au moins 90 % du nombre de nuits humides par semaine par rapport à l'état basal.

Leebeek-Groenewegen et *al.* ont conclu que l'association alarme + desmopressine permettait d'obtenir une réduction significative ($p = 0,014$) du nombre de nuits humides après 3 semaines de traitement en comparaison au traitement par alarme seule. Il s'agissait de la seule période de traitement où la différence était statistiquement significative. Un effet positif de l'association n'a pu être mis en évidence après 6 mois de suivi.

L'étude de Leebeek-Groenewegen et *al.* était la plus valide des 6 études cliniques analysées dans ce rapport (47-52) : présence d'un groupe contrôle, randomisation, double aveugle, calcul du nombre de sujets nécessaire, explication de la signification clinique des différences attendues entre les groupes de traitement, prise en compte des perdus de vue (considérés comme des échecs), exposé clair de la guidance de l'étude, suivi prolongé (6 mois). Les limites de cette étude étaient la non-argumentation par les auteurs de l'utilisation de 3 critères de jugement différents, la non-communication du degré de significativité p dans les comparaisons des groupes 2 semaines et 6 mois après la fin du traitement, la faiblesse des effectifs, le caractère monocentrique de l'étude, une population d'enfants ayant une EN sévère (en moyenne 6 nuits humides par semaine) et une proportion importante d'enfants étrangers (avec des problèmes socio-économiques, des difficultés de langage et des différences culturelles).

I.3.2. Données d'efficacité subjective

Aucune des 3 études analysées n'a utilisé de critères d'efficacité subjective (qualité de vie, préférences du patient).

I.3.3. Données de sécurité

— *Mortalité*

Aucun décès n'a été rapporté dans la littérature étudiée.

— *Morbidité*

Aucun effet indésirable n'a été constaté dans les 3 études analysées comparant l'alarme à l'association alarme + desmopressine. Contrairement à Sukhai et *al.* (50) et à Leebeek-Groenewegen et *al.* (52), Bradbury et Meadow (51) ne donnaient aucune information sur l'éventuelle survenue d'effets indésirables avec l'alarme.

I.3.4. Données d'observance

Aucune des 3 études analysées n'a mesuré l'observance du traitement.

I.3.5. Données économiques

Aucune étude économique comparant l'alarme à l'association alarme + desmopressine n'a été retrouvée.

I.4. Conséquences psychosociales de l'EN et effets du traitement sur le ressenti de l'enfant énurétique

Les résultats des études portant sur les conséquences psychosociales de l'EN étaient hétérogènes. Certaines études ont conclu à l'absence d'impact psychosocial chez les enfants énurétiques (59), d'autres ont montré que l'énurésie était associée à une plus faible estime de soi (55,57,60), mais parfois sans qu'un lien de causalité puisse être établi entre l'énurésie et les difficultés observées (60).

En dépit des nombreuses limites méthodologiques des études sélectionnées, le ressenti des enfants paraissait globalement amélioré lorsqu'ils étaient traités ou du moins pris en charge (56-59). Cette amélioration paraissait indépendante de la modalité de traitement.

II. MARCHÉ DES ALARMES, REMBOURSEMENT ET VARIABILITÉ DES TRAITEMENTS DE L'EN EN FRANCE

II.1. Réflexions sur le marché français et les conditions d'accès au remboursement de ces dispositifs

II.1.1. Étude de marché

— Dispositifs disponibles sur le marché français

Les systèmes d'alarme anti-énurésie disponibles sur le marché français sont nombreux (Tableau 10).

Tableau 10. Systèmes d'alarme disponibles sur le marché français.

| Nom | Distributeur | Prix (1997) | Caractéristiques |
|-----------------------|---|---|--|
| Haltur® | Société Nemara-Action-Scad, Meudon-La-Forêt (France) | 76 € (+ 10,3 €) | Sonde entourée d'un papier filtre, placée dans le slip et reliée à un boîtier sonore avec écouteur souple. |
| Pipi-Stop® | Laboratoire Bourgeois, Le Quesnoy (France) | 14 €/ mois (location) + 10 € (consommables) | Couche de tissu placée dans le slip ou sous le siège de l'enfant, reliée à un avertisseur sonore placé à côté du lit. |
| Wet-Stop® | Laboratoire Sega, Paris (France) | 104 € | Contact dans une pochette de feutre placée dans le slip, reliée à une source sonore située sur l'épaule de l'enfant. |
| Énurésie-Système® | Énurésie-Système, Paris (France) | 549 € | Contact dans une alèse reliée à une source sonore disposée à côté du lit. Accompagnement téléphonique. |
| Rodger® | Société ABS, Saint-Michel-sur-Meurthe (France) | 120 à 130 € + 25 à 30 € (consommables) | Absence de fil reliant capteur et sonnerie d'éveil ; inclusion d'un vibreur en alternative à la sonnerie. |
| Enureflex® | | | Système d'alarme par impulsion électrique sous forme de bague de doigt. |
| Enuresis Alarm® | Astrid Leisner, Royaume-Uni | 69 € | Capteur d'humidité en plastique fixé par un clip aux sous-vêtements et relié à une alarme sonore sélective pour les artéfacts (transpiration). |
| Malem Enuresis Alarm® | Enuresis Resource and Information Centre, Royaume-Uni | 71 € | Petit matelas ou mini-serviette absorbante, relié à un boîtier pouvant délivrer une ou plusieurs tonalités. |
| Nytone® | Medical Products Inc, États-Unis | - | Contacteur fixé au slip relié à une source sonore miniaturisée au niveau de l'épaule du pyjama. |
| Rapido-Sec® | Karl Bachmann AG, Suisse | 131 € location possible | Tissu-contact fixé au slip et relié à une source sonore sur l'épaule du pyjama. |

D'après Cochat et Faraj, 1997 (30) et données industrielles 2002

Selon les experts du groupe de travail et les industriels contactés, 3 modèles sont principalement utilisés en France en 2002 (en gras dans le Tableau 10) : le Pipi-Stop[®], le Haltur[®] et le Wet-Stop[®]. Ils peuvent être loués, achetés en pharmacie ou chez le fabricant. Certaines sociétés ne travaillent qu'avec le corps médical et ne pratiquent aucune vente directe au public ; certaines ont choisi de ne pas louer l'alarme mais de la vendre uniquement (aspects hygiéniques de l'utilisation de ces dispositifs).

Selon les experts du groupe de travail, le dispositif Enurésie-Système[®] représenterait une part importante des systèmes utilisés en France, mais aucun renseignement n'a pu être obtenu sur cet appareil.

Deux dispositifs sont en développement (Rodger[®] de la Société ABS et Enureflex[®]), marquant l'évolution technologique des alarmes anti-énurésie. Rodger[®] est un produit d'origine américaine caractérisé par l'absence de fils entre le capteur et la sonnerie d'éveil ainsi que par l'existence d'un vibreur en alternative à la sonnerie ; Enureflex[®] est un système d'alarme anti-énurésie fonctionnant par impulsion électrique *via* une bague de doigt.

Le dispositif Haltur[®]

Pour le système Haltur[®], les consommables nécessaires comprennent les piles et les pochettes pour les électrodes (4,5 € par pile et 5,8 € pour 60 pochettes).

Ce système n'est commercialisé qu'en France. La vente s'effectue directement auprès des particuliers (patients et familles) informés par publicité ou par articles parus dans les journaux.

Le dispositif Pipi-Stop[®]

Les consommables nécessaires correspondent à une bande vierge de recharge (10 € par bande).

Le Pipi-Stop[®] est commercialisé en France et en Europe par le biais des grossistes répartiteurs nationaux. Aucune location auprès du particulier n'est envisagée afin d'assurer un contrôle médical de l'utilisation de ces dispositifs.

Le dispositif Wet-Stop[®]

Pour le dispositif Wet-Stop[®], l'assistance téléphonique est gratuite et la maintenance assurée par les soins de la société SEGA. Aucun consommable n'est nécessaire.

Ce dispositif est commercialisé en Europe (Italie, Allemagne et Suisse). L'information concernant ces dispositifs se fait auprès des médecins prescripteurs au cours de congrès médicaux spécialisés et par *mailing*.

— *Volume des ventes et population cible potentielle*

Le volume des ventes des dispositifs d'alarme anti-énurésie variait de 15 à 80 en 1996 ; en 2001, il oscillait entre 20 et 120 (données industrielles, 2002). Le nombre d'alarmes louées n'a pas pu être déterminé. Le nombre précis d'enfants traités par alarme en 2002, en France, n'est donc pas précisément connu.

Selon les données épidémiologiques issues de la littérature, l'énurésie nocturne primaire concernerait 4 à 8% des enfants âgés de 7 et 8 ans et l'énurésie nocturne primaire monosymptomatique (ENPM) représenterait 58 à 85 % de l'ensemble des fuites nocturnes d'urines (1,2,13).

Pour définir la population cible potentielle, nous avons émis l'hypothèse que l'énurésie nocturne primaire monosymptomatique représentait 67 % (deux tiers) des fuites nocturnes d'urines.

Le nombre d'enfants potentiellement concernés par l'ENPM en France, et donc susceptibles de pouvoir bénéficier d'un dispositif d'alarme anti-énurésie, est représenté dans la *Figure 1*.

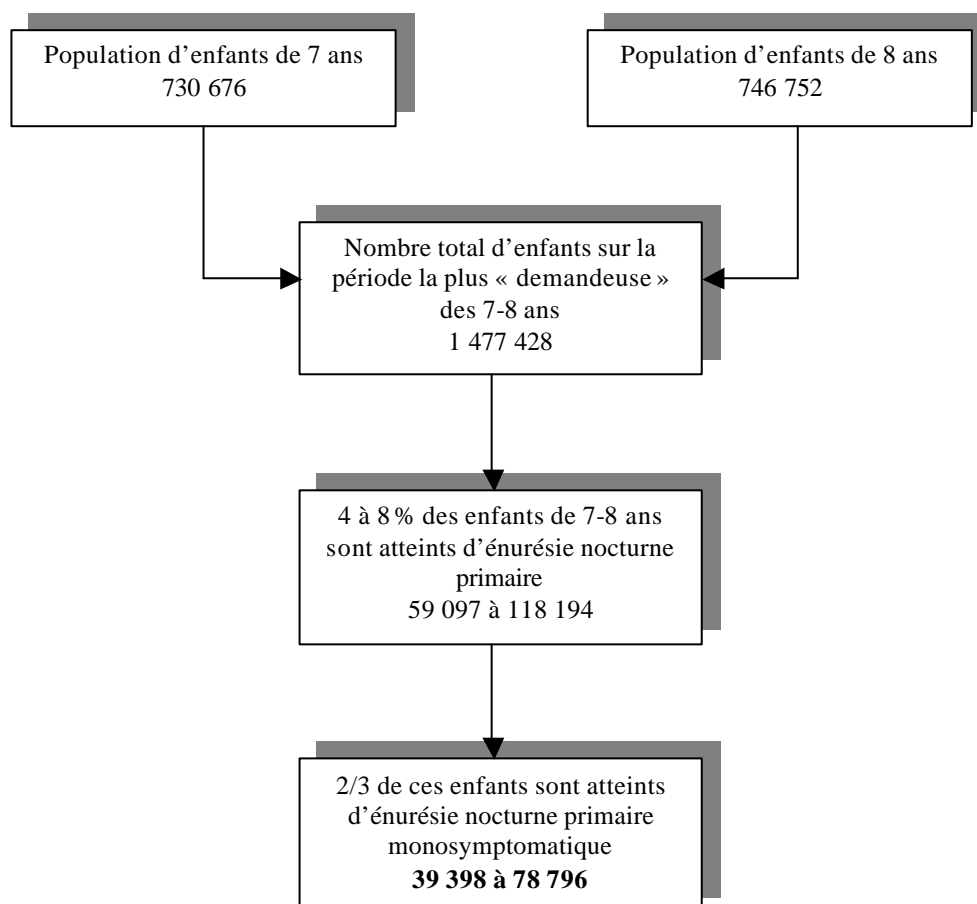


Figure 1. Nombre d'enfants atteints d'énurésie nocturne primaire monosymptomatique en France

D'après les données INSEE, 1999 (61) et les études de Collet et *al.* (1), Fergusson et *al.* (2), Cochat et Gouda (13)

Entre 40 000 et 80 000 enfants seraient concernés en 2002 par l'énurésie nocturne primaire monosymptomatique, en France. En élargissant la tranche d'âge, ce nombre serait plus élevé. Cette estimation est fondée sur la population supposée « la plus demandeuse » par les médecins, celle des enfants âgés de 7 à 8 ans.

Il existe donc une différence importante entre la population potentiellement concernée par ce symptôme et le nombre de dispositifs d'alarme anti-énurésie vendus en France en 2001.

Cette inadéquation suscite un certain nombre de questions :

- l'essentiel des ventes s'effectue par l'intermédiaire du corps médical et non des officines ; la distribution paraît encadrée. Peu d'informations sont diffusées auprès du grand public. Quelles en sont les raisons exactes ?
- la fréquence de l'énurésie nocturne isolée de l'enfant permettrait de justifier un intérêt plus important de la part des industriels. Pourquoi la mise au remboursement de ces dispositifs n'a-t-elle pas été sollicitée par l'ensemble des industriels jusqu'alors ? Le taux de prescriptions des alarmes et donc leur utilisation pourraient être augmentés par cette dernière.

II.1.2. Conditions d'accès au remboursement

La contribution financière des familles dépend du traitement choisi puisque le taux de remboursement des traitements par la sécurité sociale est différent selon que le patient est traité par desmopressine ou alarme. La sécurité sociale française rembourse la desmopressine à 65 %. Elle ne rembourse pas les systèmes d'alarme anti-énurésie (30).

La procédure et les conditions d'inscription sur la liste des produits et prestations remboursables (LPP) en France ont été présentées ainsi que les modalités de remboursement des systèmes d'alarme anti-énurésie prévues dans les autres pays européens.

— *La liste des produits et prestations remboursables (LPP)*

La liste des produits et prestations remboursables (ex-TIPS) prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale inscrit l'ensemble des fournitures qui peuvent être prises en charge par les caisses d'assurance maladie. La liste précise la base tarifaire de remboursement. Elle est préparée par une instance nationale : la Commission Consultative des Prestations Sanitaires.

La parution au Journal Officiel des textes élaborés par cette commission rend effective et applicable l'inscription d'une fourniture ou d'une modification.

Article L.165-1 (Code de la sécurité sociale, Livre 1, Titre 6, Chapitre 5)

« Le remboursement par l'assurance maladie des dispositifs médicaux à usage individuel, des tissus et cellules issus du corps humain quel qu'en soit le degré de transformation et de leurs dérivés, des produits de santé autres que les médicaments visés à l'article L.162-17 et des prestations de services et d'adaptation associées est **subordonné à leur inscription sur une liste** établie après avis d'une commission dont le secrétariat est assurée par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS). L'inscription est effectuée soit par la description générique de tout ou partie du produit concerné, soit sous la forme de marque ou de nom commercial.

L'inscription sur la liste peut elle-même être subordonnée au respect de spécifications techniques, d'indications thérapeutiques ou diagnostiques et de conditions particulières de prescription et d'utilisation.

Les conditions d'application du présent article, notamment les conditions d'inscription sur la liste, ainsi que la composition et le fonctionnement de la commission sont fixés par décret en Conseil d'État.

La procédure et les conditions d'inscription peuvent être adaptées en fonction des dispositifs selon leur finalité et leur mode d'utilisation. »

Les dispositifs d'alarme anti-énurésie pourraient être pris en compte au titre de la LPP. Les industriels concernés par cette démarche pourraient envisager le dépôt d'un dossier afin de demander la création d'une ligne générique de nomenclature à laquelle ce produit puisse répondre.

Les étapes clés pour l'inscription des produits de santé (autres que les médicaments) et des prestations associées sur la liste des produits remboursables prévus à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale sont présentées en *Annexe 11*.

— *Le remboursement dans les pays européens*

Les dispositifs d'alarme anti-énurésie n'étant pas pris en charge par les organismes de sécurité sociale français, leur diffusion est limitée aux familles pouvant supporter les frais d'acquisition de ces appareils. Les dispositifs peuvent parfois être offerts par les industriels ou par des organismes humanitaires.

À l'image de la France, les organismes de sécurité sociale d'autres pays européens ne prévoient aucun remboursement de ces dispositifs : il s'agit notamment de l'Espagne, de l'Italie, de la Belgique et de la Grande-Bretagne. Compte-tenu des spécificités du système de santé anglais, les dispositifs sont essentiellement vendus à l'hôpital et les patients en disposent gratuitement.

D'autres pays européens ont pris des mesures différentes : les organismes de sécurité sociale des Pays-Bas proposent un remboursement partiel des dispositifs, d'un montant fixe de 110 € ; l'Allemagne prévoit le remboursement total de ces alarmes anti-énurésie.

Il serait intéressant de comprendre pourquoi certains pays européens ont fait le choix de rembourser ces dispositifs : sur quels arguments ? avec quels objectifs ?

II.2. Estimation du coût du traitement de l'EN en France

II.2.1. Objectifs

Les 3 études économiques analysées n'ont apporté aucune information pertinente sur la comparaison du coût des stratégies thérapeutiques entre elles dans le contexte français. Seule l'étude britannique de Pagner et Holmes (55) était comparative (desmopressine *versus* alarme *versus* absence de traitement). Elle tirait des conclusions globales à partir de l'analyse de 3 pays (la Suède, l'Allemagne et le Royaume-Uni) sans préciser les différences de pratiques (taux de prescription des médecins, taux de remboursement des alarmes ou de la desmopressine, etc.) entre ces pays. Cette étude n'était pas transposable au contexte français.

La variabilité des traitements de l'EN en France ainsi que le manque de données économiques françaises ou étrangères transposables à la France nous ont mené à estimer les coûts discriminants entre les stratégies thérapeutiques : traitement médicamenteux par desmopressine, utilisation d'une alarme anti-énurésie ou absence de traitement (et utilisation de couches par défaut). L'absence de traitement était

considérée dans cette analyse comme une stratégie thérapeutique à part entière, certains enfants n'étant traités ni par alarme, ni par utilisation de médicaments (tabou ; manque d'informations des parents sur le symptôme de l'ENPM (21) ; choix d'attendre et de ne rien faire (43)).

II.2.2. Matériels et méthodes

Notre étude a été limitée à l'évaluation du coût (surcoût) de la prise en charge de l'EN pendant son traitement ou une durée jugée pertinente par les cliniciens par rapport à un critère clinique d'efficacité valide : 3 mois de traitement pour notre analyse. Pagner et Holmes (55) dans leur analyse avaient utilisé cette période de 3 mois, considérée comme nécessaire et suffisante à la comparaison des différents traitements entre eux. Cette durée a été validée par les experts du groupe de travail.

Nous avons souhaité valoriser le coût pour un traitement unique (desmopressine seule *versus* alarme seule). Les stratégies thérapeutiques décrites ci-dessous n'ont pas été analysées :

- desmopressine seule ou alarme \pm traitements concomitants ;
- valorisation avec changement de traitement (desmopressine puis alarme) ;
- traitements combinés.

Seul le coût discriminant entre les différentes stratégies a été évalué. Nous n'avons pas pris en compte les dépenses antérieures à la consultation (se fondant sur le carnet de santé des enfants, les ordonnances, les courriers du médecin traitant et les propos des parents) mais seulement celles déterminées à partir des prescriptions établies à la suite des consultations.

Par manque d'informations sur l'impact à long terme de l'EN, le ressenti et les conséquences en termes d'échec ou de succès n'ont pas été valorisés. Le coût du traitement des effets indésirables ou des complications et le coût des changements de traitement éventuellement envisagés n'ont pas été estimés.

— *Hypothèses retenues*

Le point de vue retenu pour le calcul des coûts était celui de l'assurance maladie. Le point de vue des familles a été pris en compte, en valorisant ce qui reste à leur charge (prestations non remboursées : alarme, couches ; remboursées partiellement : médicaments, etc).

Ont été exclus du champ de l'analyse le coût non médical directement à la charge des budgets familiaux, les pertes de production par la société et les prestations en espèces (transferts sociaux, arrêts de travail pour la famille en volume) versées sur le risque maladie. A également été exclu l'ensemble des coûts de ville incluant les consultations.

— *Origine des données à décrire*

- données de ville : prescriptions médicamenteuses ou autres (thérapies comportementales, acupuncture, homéopathie en rapport avec l'EN) ;
- autres : couches, lavage des draps si nécessaire, etc.

— *Valorisation des données*

Les données concernaient les prescriptions médicamenteuses et non médicamenteuses. Les prescriptions ont été valorisées en intention de traitement. Le coût des prescriptions médicamenteuses a été estimé à partir des tarifs de pharmacie en vigueur au moment de l'étude. Le coût du traitement médicamenteux a été calculé en fonction de la posologie/jour et de la durée du traitement (0,1 à 0,4 mg de Minirin® par jour pendant 3 mois). Les médicaments délivrés à l'hôpital étaient valorisés au prix d'achat pour la pharmacie de l'hôpital.

Le coût des couches a été estimé selon le prix d'achat moyen dans les grandes surfaces et les pharmacies. Le volume de couches utilisées était de 1 par nuit pendant 3 mois.

Les données recueillies ont été réunies dans le *Tableau 11*.

Tableau 11. Prix moyens utilisés pour le calcul de la prise en charge d'un enfant atteint d'énurésie nocturne isolée.

| Dépenses | Prix (€) |
|---|--|
| Desmopressine (prix pharmacie, 2002) : | |
| - Minirin® comprimés 0,1 mg | 0,87 à 3,5 / jour |
| - Minirin® comprimés 0,2 mg | 0,84 à 3,3 / jour |
| Minirin® spray 10µg/dose | 0,82 à 3,3 / jour |
| Alarmes anti-énurésie (source industrielle, 2002) : | |
| - Pipi-Stop® | 87 à l'achat ou 18 à 23 / mois de location |
| - Haltur® | 86 à l'achat |
| - Wet-Stop® | 104 à l'achat |
| Couches (coûts moyens grandes surfaces, 2002) : | |
| - enfants de moins de 25 kg | 0,43 / jour |
| - enfants de plus de 25 kg | 0,61 / jour |

II.2.3. Résultats

Le coût du traitement de chaque patient a été calculé sur 3 mois, durée supposée nécessaire à la comparaison des différents types de traitements par certains auteurs (55) (*Tableau 12*).

Tableau 12. Somme des différentes dépenses sur une période de 3 mois pour un enfant atteint d'énurésie nocturne isolée.

| Dépenses | Coûts (€) |
|---|---------------------------------------|
| Traitement par desmopressine sur 3 mois : | |
| - Minirin [®] comprimés 0,1 mg | 78,3 à 315 |
| - Minirin [®] comprimés 0,2 mg | 75,6 à 297 |
| Minirin [®] spray 10µg/dose | 73,8 à 297 |
| Traitement par alarmes anti-énurésie : | |
| Pipi-Stop [®] | 87 à l'achat ou 54 à 69 à la location |
| Haltur [®] | 86 |
| Wet-Stop [®] | 104 |
| Absence de traitement et utilisation de couches par défaut (à raison de 1 couche par jour pendant 3 mois) : | |
| - enfants de moins de 25 kg | 38,7 |
| - enfants de plus de 25 kg | 54,9 |
| Coût total pour un traitement par desmopressine | 73,6 à 315 |
| Coût total pour un traitement par alarme | 54 à 104 |
| Coût total pour l'absence de traitement | 38,7 à 54,9 |

— *Coûts directs pour les organismes d'assurance maladie*

Le traitement par Minirin[®] est remboursé à 65 % par la Sécurité Sociale. Le coût direct pour les organismes d'assurance maladie est de 48 à 205 € *versus* un coût direct nul pour un traitement par alarme ou par utilisation de couches.

— *Coûts directs restant à la charge des familles*

La charge directe pour les familles est comprise entre 26 et 110 € pour un traitement par desmopressine ; entre 54 et 104 € pour un traitement par alarme et entre 39 et 55 € selon le poids de l'enfant, en l'absence de traitement (et utilisation de couches).

II.2.4. Discussion

— *Conclusions de l'analyse*

Les systèmes d'alarme et les couches ne sont pas remboursés par les organismes de sécurité sociale, alors qu'un traitement de 3 mois par desmopressine coûte entre 73,6 et 315 € avec un remboursement de 65 % par la Sécurité Sociale. Les parents optent généralement pour un traitement partiellement remboursé. Le coût direct à la charge des familles et lié à chacune de ces stratégies de prise en charge de l'EN ne le justifie pas forcément (*Tableau 13*).

En cas de traitement par desmopressine, les charges concernent à la fois l'assurance maladie et la famille, alors qu'elles n'intéressent que la famille dans le cas de l'utilisation de couches ou d'alarme anti-énurésie.

Tableau 13. Coûts directs (€) liés à chacune des stratégies de prise en charge.

| | Assurance maladie | Famille |
|---------------|-------------------|----------|
| Desmopressine | 48 à 205 | 26 à 110 |
| Alarme | - | 54 à 104 |
| Couches | - | 39 à 55 |

Les coûts directs à la charge des familles sont, selon les hypothèses retenues dans cette analyse, de même ordre entre le traitement médicamenteux et l'utilisation d'alarme et inférieurs en ce qui concerne l'absence de traitement et donc l'utilisation de couches par défaut. L'absence de remboursement et le manque d'information des familles sur l'efficacité et le mode de fonctionnement des alarmes pourraient expliquer cette préférence pour un traitement remboursé partiellement.

— *Limites de l'analyse*

L'estimation des coûts des stratégies de prise en charge thérapeutiques de l'EN dans le contexte français présentait certaines limites :

- **la durée choisie pour cette estimation (3 mois) ne tenait pas compte des rechutes potentielles et de la durée réelle d'efficacité de chaque traitement.** Cet horizon temporel pourrait être modifié dans le cadre d'une analyse de sensibilité. Il pourrait être modulé selon la coexistence d'autres traitements dont la durée est différente (thérapie comportementale, etc.) ;
- **le coût du lavage n'a pas été pris en compte dans l'estimation du coût de la stratégie « absence de traitement et utilisation de couches par défaut » :** il aurait fallu évaluer le nombre de nuits mouillées ou de fuites diurnes, les convertir en kg de linge à laver et à sécher et valoriser le coût de la lessive utilisée, du fonctionnement de la machine à laver (consommation d'eau et d'électricité), etc. Ceci tend à sous-estimer les coûts de la stratégie considérée ;
- **la variabilité de l'observance pourrait influencer les coûts ;** elle devrait être prise en compte dans une analyse de sensibilité.

— *Jeu d'acteurs*

Les enquêtes analysées sur les modalités de prise en charge thérapeutique de l'EN en France (21,43,44) et l'étude du marché français des alarmes ont mis en évidence une variabilité des pratiques professionnelles dans le choix du traitement de l'ENPM. L'estimation des coûts réalisée dans ce rapport n'a pas permis de justifier cette variabilité. Les professionnels de santé, impliqués dans la prise en charge thérapeutique de l'énurésie nocturne, prescrivent peu ce type de dispositifs. Pourquoi ? Sont-ils mal informés ou peu sensibilisés à ce type de symptômes et de dispositifs ? Pensent-ils que l'absence de remboursement justifie leur absence de prescription ? Ne sentent-ils pas les familles suffisamment motivées ou responsables pour participer à une thérapie comportementale (qui requiert patience, motivation, constance et implication) ?

Par ailleurs, le rôle des patients et de leur famille, en termes de choix des stratégies thérapeutiques et d'expression de leurs préférences, doit être pris en compte. Préfèrent-ils le traitement médicamenteux (efficace plus rapidement et facile d'administration) ou sont-ils mal informés ? Ont-ils une vision de court plutôt que de long terme (avoir un résultat rapide même ponctuel plutôt que s'engager sur une solution plus longue et fastidieuse même si les taux de rechute sont reconnus plus faibles) ? Sont-ils bien orientés par les professionnels de santé ? Ont-ils connaissance de l'absence de remboursement de ces dispositifs (arbitrage volontaire en raison du surcoût à leur charge) ?

DISCUSSION

I. RÉSULTATS PRINCIPAUX ISSUS DE L'ANALYSE DE LA LITTÉRATURE

I.1. Limites méthodologiques

I.1.1. Limites méthodologiques des études cliniques

Les réflexions concernant les limites méthodologiques des études cliniques ont été guidées par 2 ouvrages : l'un de Cucherat (62) et l'autre de Beaucage et Bonnier Viger (63).

Les conclusions de ce rapport sont nuancées par la faible qualité méthodologique des études incluses (47-52).

Dans un premier temps, ce travail a été limité à l'analyse des études prospectives contrôlées randomisées afin de ne sélectionner que les études à fort niveau de preuve. Le choix de ne sélectionner que les études prospectives permet de respecter le principe de la méthode expérimentale : le résultat avancé devait correspondre directement à une hypothèse de travail formulée *a priori* et dont le test était l'objet spécifique de l'étude. La randomisation répartit de manière homogène les variables de personnes dans les groupes. Cette comparabilité initiale des groupes de traitement permet de s'assurer que les résultats observés sont le reflet de différences entre les interventions thérapeutiques plutôt que de différences entre les participants. Seules 4 études (47,49,50,52) étaient contrôlées randomisées. Dans une étude randomisée, la procédure d'allocation doit être imprévisible afin d'éviter toute possibilité d'influencer la composition des groupes. Dans les 4 études contrôlées randomisées sélectionnées, l'organisation pratique du tirage au sort (utilisation d'enveloppes scellées ? procédures centralisées ?) n'était pas documentée, ce qui ne permettait pas d'éliminer la possibilité pour les investigateurs de sélectionner les patients dans les groupes de l'essai.

Ce faible nombre d'ECR a justifié l'élargissement de la sélection à l'ensemble des études prospectives et contrôlées impliquant les alarmes et la desmopressine. L'existence de groupes témoins permet d'estimer l'effet du traitement étudié en contrôlant les autres facteurs que sont l'histoire naturelle de la maladie, l'effet placebo et l'effet de l'attention accordée au malade. Deux études contrôlées non randomisées (48,51) se sont ajoutées aux 4 ECR cités précédemment.

Le biais de sélection survient lorsque les 2 groupes de l'essai ne sont pas comparables. Une différence entre les 2 groupes peut alors apparaître en dehors de tout effet du traitement. Il est nécessaire de vérifier qu'il n'existe pas de déséquilibre entre les groupes au niveau des principaux facteurs pronostiques (ou d'autres variables conditionnant le critère de jugement). La comparabilité initiale des groupes de traitement n'a été discutée *a posteriori* que dans 3 des 6 études sélectionnées dans ce travail (47,51,52).

Seul le déroulement d'une étude en double aveugle permet de maintenir la comparabilité initiale. Dans les études comparant les alarmes à la desmopressine, la réalisation du double aveugle était impossible pour des raisons pratiques. L'alarme est un dispositif qui délivre son action de façon évidente et non dissimulable, dont il est impossible de faire un simulacre. Les études comparatives ne pouvaient être réalisées qu'en simple aveugle ou en ouvert. Les 3 études comparant l'alarme à la desmopressine (47-49) ont été réalisées en ouvert. La méthodologie employée n'empêchait pas la survenue d'un biais. Il est alors nécessaire de vérifier que le suivi et l'évaluation des critères de jugement se sont effectués de manière identique dans les 2 groupes. Ceci n'a été possible que dans 1 seule des 3 études sélectionnées (48). Dans ces études ouvertes, il aurait pu être envisagé d'évaluer les patients en *insu** du traitement reçu, par un évaluateur indépendant des médecins ayant en charge les patients.

Dans les études comparant l'alarme à l'association alarme + desmopressine, l'expérimentation pouvait être réalisée en double aveugle dans tous les cas en utilisant un placebo de la desmopressine. Dans les études sélectionnées dans ce rapport, une seule étude a été menée en double aveugle (52), une étude a été menée en simple aveugle (50) et une étude était ouverte (51).

En plus de l'analyse du double aveugle, et afin de vérifier l'absence d'un éventuel biais de suivi, il convient de s'assurer que les arrêts de traitements, les déviations aux protocoles et les traitements concomitants ont été recueillis et sont convenablement documentés. En particulier, il est nécessaire d'examiner d'éventuelles différences entre les 2 groupes de traitement dans les fréquences de recours aux traitements concomitants, les taux de déviation au protocole et les taux d'arrêt du traitement de l'étude. Dans ce travail, l'observance du traitement et les causes de non-observance ont été analysées dans 2 des 6 études analysées (48,49). Le recours à des traitements concomitants n'a jamais été discuté.

Le biais d'attrition survient quand des patients randomisés sont écartés de l'analyse. Tous les patients inclus doivent être analysés. Les patients inclus mais non analysés correspondent soit à des perdus de vue, soit à des données manquantes. La non-prise en compte de ces patients expose au risque de surestimer l'efficacité des traitements. Le nombre de patients perdus de vue était clairement mentionné dans 4 des 6 études sélectionnées (47,49,51,52). Les modalités d'analyse des données étaient variables. Elles étaient peu claires (analyse en intention de traiter ?) dans 3 études (48,50,51). L'analyse était *per protocol* pour 2 études (47,49). Dans une étude, les perdus de vue étaient considérés comme des échecs (52). La mise en place de moyens pour réduire le nombre de perdus de vue n'a jamais été décrite.

Une différence observée entre 2 groupes peut être soit réelle, soit due au hasard. Le test statistique permet d'évaluer la réalité statistique de la différence. Pour conclure à la réalité statistique d'un résultat, il convient de s'assurer que la différence observée est statistiquement significative. Un résultat statistiquement significatif limite le risque alpha (risque de faux positif : conclusion à tort à un effet du traitement devant une différence en réalité due au hasard à moins de 5 %).

Dans l'ensemble des 6 études analysées, le résultat était statistiquement significatif à un seuil inférieur ou égal à 5 %. Ce risque alpha était le plus souvent imparfaitement contrôlé :

- résultat obtenu sur un critère de jugement qui n'avait pas été clairement défini *a priori* comme étant le critère de jugement principal ;
- réalisation d'analyses intermédiaires sans protection contre l'inflation du risque alpha ;
- répétition de la recherche de l'effet au cours du temps. Seule l'étude de Monda et Husmann (48) a considéré un seuil de significativité inférieur ou égal à 1 % afin de limiter l'inflation du risque alpha ;
- absence de calcul préalable de l'effectif nécessaire. Une seule étude (52) a réalisé un calcul de nombre de sujets nécessaire à la mise en évidence d'une différence statistique qui existe vraiment dans la population (puissance statistique). Les échantillons étaient généralement de petite taille, allant de 28 à 261 patients (moyenne par groupe de traitement : 48 patients). Ces faibles effectifs rendaient difficile la mise en évidence des effets des traitements.

L'évaluation de la pertinence clinique permet de s'assurer que le bénéfice apporté par le traitement est suffisamment important et concerne un critère cliniquement pertinent, que la balance bénéfices/effets indésirables est acceptable et que ce résultat est informatif pour les situations de la pratique médicale courante (résultat extrapolable). Dans les 6 études analysées, les critères de jugement, bien que divers, étaient pertinents et correspondaient à un objectif thérapeutique. Le comparateur était dans tous les cas adapté (alternative thérapeutique validée) et la définition du symptôme « énurésie » et des patients était représentative de celle vue en pratique médicale courante. Le contexte de soins n'était pas dans tous les cas similaire à celui de la pratique courante (le recrutement des patients était hospitalier dans les 4 études dans lesquelles il était détaillé). La principale difficulté résidait dans l'estimation précise de la taille de l'effet thérapeutique, afin d'éliminer la possibilité que l'effet puisse être petit et donc sans intérêt en pratique. Cette difficulté d'estimation de la taille de l'effet s'expliquait par la diversité des critères de jugement utilisés dans les différentes études sélectionnées et par la non-discussion de la signification clinique des différences statistiques observées. Enfin, la pertinence clinique d'un résultat dépend de la praticabilité du traitement étudié. Cette dernière devrait être discutée dans le cas des alarmes, traitement qui nécessite une motivation réelle de la part des enfants et de leur famille. Le degré d'observance constitue un indicateur pertinent de la praticabilité du traitement.

I.1.2. Limites des études économiques

La validité interne des études économiques sélectionnées dans ce rapport (53-55) était faible, comme en témoigne la fréquence de non-respect des critères de la grille de lecture de Drummond (45). La faiblesse des effectifs inclus dans les études, la variabilité des critères d'inclusion, l'absence de définition précise et homogène du symptôme altéraient la représentativité de la population incluse et la possibilité d'extrapoler ces résultats à la population de patients atteints d'énurésie nocturne primaire monosymptomatique.

La validité externe des études économiques était faible.

Selon l'analyse de Späth, une étude économique publiée est éligible pour la transposition à un autre contexte, si elle satisfait à 2 conditions (46) :

- les utilisateurs potentiels peuvent vérifier si les résultats s'appliquent à leur contexte ;
- ils peuvent adapter les résultats, si ceux-ci ne s'appliquent pas à leur contexte.

Deux des 3 études analysées (54,55) ont été réalisées dans des contextes différents de celui de la France. Se pose alors la question de la pertinence de ces évaluations économiques pour le contexte français :

- les pratiques médicales variaient d'un pays à l'autre et d'un contexte à un autre au sein d'un même pays. Les prescriptions d'alarmes anti-énurésie et de desmopressine étaient différentes selon les pays considérés ;
- les auteurs précisaient si certains traitements étaient disponibles dans un pays mais pas dans un autre ou si leur diffusion était plus ou moins étendue ;
- les auteurs ne précisaient pas si les prix absolus et les prix relatifs variaient d'un pays à l'autre.

Seule l'étude de Nørgaard et Andersen (54) a posé la question de la transposition des résultats à un système de santé différent de celui du Danemark : l'analyse serait comparable entre pays à niveau de vie similaire.

I.1.3. Limites des études portant sur les conséquences psychosociales de l'EN et les effets du traitement sur le ressenti de l'enfant énurétique

L'analyse des articles portant sur le ressenti de l'enfant énurétique a révélé de nombreuses limites : indicateurs de mesure de l'impact psychologique ou du ressenti de l'enfant énurétique cités mais inconstamment décrits, type d'énurésie nocturne inconstamment précisé, présentation globale des résultats non individualisés selon le type de traitement administré, manque d'information sur le type de traitement administré aux enfants énurétiques, qualité métrologique des indicateurs de mesure de l'impact psychologique non critiquée, hétérogénéité des populations (âge), des instruments de mesure et de ce qui était mesuré (estime de soi, comportement, troubles émotionnels), non-discussion de la pertinence clinique des scores d'amélioration observés chez un même individu, non-comparabilité des revues de synthèse en raison de la non-identité des études sélectionnées.

I.2. Aspects cliniques

I.2.1. Efficacité

— *Efficacité objective*

En tenant compte de l'ensemble des réserves liées aux limites méthodologiques présentées ci-dessus, les études analysées dans ce rapport sont concordantes et semblent montrer que :

- À court terme :
 - la desmopressine serait plus rapidement efficace que les alarmes (après les 15 premiers jours de traitement selon Faraj et *al.* (49) et durant les 3 premières semaines de traitement selon Wille (47)),
 - il n'a pas été possible de mettre en évidence de différence d'efficacité entre alarme et desmopressine à l'issue des traitements, quelle que soit la durée de ces derniers (3 mois pour Wille (47) et Faraj et *al.* (49), 6 mois pour Monda et Husmann (48)),
 - l'association de l'alarme et de la desmopressine serait plus efficace qu'un traitement par alarme seule (après 2 semaines de traitement selon Sukhai et *al.* (50), uniquement après 3 semaines d'un traitement de 6 semaines selon Leebeek-Groenewegen et *al.* (52), après 6 semaines de traitement selon Bradbury et Meadow (51)) ;
- À distance de la fin du traitement, ce qui est le plus pertinent cliniquement (à « long terme » selon Wille (47) (mais cette notion n'a pas été définie par l'auteur), après 3 mois selon Faraj et *al.* (49), et après 1 an selon Monda et Husmann (48)), l'alarme serait plus efficace que la desmopressine. L'intérêt de l'association alarme + desmopressine n'a pas été évalué à distance de la fin du traitement.

L'efficacité des alarmes serait susceptible d'être influencée par un certain nombre de facteurs. Dans leur revue des facteurs prédictifs des résultats du traitement par alarme, Moffatt et Cheang (64) ont analysé 6 études (56,65-69) employant des techniques multivariées. L'analyse multivariée permet de mesurer la force des associations entre une variable dite dépendante (ici, l'efficacité de l'alarme) et des variables dites indépendantes, en tenant compte des interactions entre ces dernières variables (ce qui permet de contrôler les biais de confusion). Ainsi, dans la revue de Moffatt et Cheang, l'échec du traitement par alarme était significativement associé à une déviance comportementale dans 3 études et à des difficultés familiales dans 3 études. L'échec était associé dans 1 seule étude à l'anxiété maternelle, l'impossibilité de se réveiller, des parents non concernés, l'absence d'inquiétude de l'enfant par rapport à ses troubles, un faible niveau d'éducation maternelle, l'emploi de punitions, un nombre important de nuits humides à l'état basal et un niveau social élevé. Des recherches similaires sont en cours concernant le traitement par desmopressine (70-73). Ces facteurs pronostiques sont difficilement applicables à un seul patient en raison de leur faible précision. Si cette dernière venait à augmenter, ce type de facteurs pourrait être utile à la détermination du meilleur traitement pour un seul patient. Ces facteurs constituent une information sur les éléments inhibant ou favorisant l'efficacité des alarmes. Ils sont aussi des éléments à prendre en compte dans l'élaboration des essais cliniques. Aucune des études sélectionnées dans ce rapport ne tient compte de ces facteurs prédictifs des résultats du traitement par alarme.

— *Efficacité subjective*

Aucune des 6 études analysées n'a utilisé de critères d'efficacité subjective (qualité de vie, préférences du patient).

I.2.2. Données de sécurité

— *Mortalité*

Aucun décès n'a été rapporté dans la littérature étudiée.

— *Morbidité*

Sur les 3 études comparant l'alarme à la desmopressine, seule l'étude de Wille (47) a apporté des informations concernant la sécurité des thérapeutiques. Dans cette étude, aucun effet indésirable grave n'a été recueilli avec l'alarme ou la desmopressine. Aucun effet indésirable n'a été constaté dans les 3 études analysées comparant l'alarme à l'association alarme + desmopressine. Contrairement à Sukhai et *al.* (50) et à Leebeek-Groenewegen et *al.* (52), Bradbury et Meadow (51) ne donnaient aucune information sur l'éventuelle survenue d'effets indésirables avec l'alarme.

I.2.3. Données d'observance

L'observance du traitement a été mesurée dans 2 des 6 études analysées.

Monda et Husmann (48) ont noté à la moitié de la durée du traitement une non-observance chez un tiers des patients, quel que soit le groupe de traitement. Faraj et *al.* (49) ont noté en fin d'étude une non-observance chez un tiers des patients sous desmopressine et chez la moitié des patients traités par alarme.

I.3. Aspects économiques

I.3.1. Données de coûts

Le traitement médicamenteux par desmopressine représentait, dans 2 des 3 études économiques analysées, l'alternative thérapeutique la plus coûteuse pour la collectivité (53-55). Ce médicament, remboursé par les organismes de sécurité sociale, n'entraînait pas de lourdes charges pour les familles. Le coût des systèmes d'alarme, entièrement à la charge des familles dans les 3 études analysées, était comparable à celui des couches. Dans tous les cas, l'absence de traitement impliquait des coûts totaux supérieurs à chacune des autres alternatives de traitement (alarme ou desmopressine). Ces études ne comportaient aucune estimation des coûts des alternatives en concurrence selon le terme (court ou long) envisagé.

Les résultats des études analysées ne donnaient qu'une sous-estimation des dépenses induites par l'énurésie et son traitement. Bien souvent, plusieurs thérapeutiques (homéopathie par exemple) sont en effet essayées, parfois en même temps et à l'insu du médecin, ce qui multiplie les frais de consultations et de médicaments (74). Dans les premiers jours d'utilisation des systèmes d'alarme anti-énurésie, une utilisation de couches en complément est parfois nécessaire (tendant à augmenter le coût de la stratégie alarme anti-énurésie à court terme). Seul l'article de Nørgaard et Andersen (54) prenait en compte le fait que les familles lavaient les draps chaque jour pendant 6 semaines dans le cas du traitement par alarme (prise en compte du temps nécessaire à l'efficacité de ces dispositifs).

I.3.2. Description du marché et accès au remboursement des alarmes

Selon les experts du groupe de travail et les industriels contactés, 3 dispositifs d'alarme anti-énurésie sont principalement utilisés en France en 2002 (le Pipi-Stop[®], Haltur[®] et Wet-Stop[®]). Leur principe de fonctionnement est identique : un contact est placé dans le sous-vêtement de l'enfant ou dans une alèse et relié à une source sonore située à côté du lit. Mais leur mode de commercialisation (location ou vente), leur prix (de 18 à 23 € par mois à la location, de 86,3 à 549 € à l'achat), leur vecteur de diffusion (pharmacie, fabricants) sont variables. L'information sur ce marché est difficile à obtenir pour les familles des patients ou les médecins : elle n'est pas diffusée largement mais ponctuellement par le biais d'articles dans des revues grand public ou de communications lors de congrès spécialisés à la discrétion des distributeurs.

Le traitement par desmopressine est remboursé à 65 % par les organismes de sécurité sociale ; l'utilisation d'alarme anti-énurésie en France ne fait pas l'objet d'une prise en charge quelconque (contrairement à certains pays européens comme les Pays-Bas ou l'Allemagne). Certains industriels souhaiteraient que ce type de dispositif soit pris en compte au titre de la liste des produits et prestations remboursables (LPP) : la création d'une ligne générique à laquelle ce produit puisse répondre serait à envisager.

I.4. **Conséquences psychosociales de l'EN et effets du traitement sur le ressenti de l'enfant énurétique**

Les études analysées dans ce rapport ont permis de donner des informations sur les conséquences psychosociales de l'EN et sur l'effet des traitements de l'EN sur le ressenti et le vécu des enfants (55-60).

Les résultats des études portant sur les conséquences psychosociales de l'EN étaient hétérogènes. Certaines études ont conclu à l'absence d'impact psychosocial chez les enfants énurétiques, d'autres ont montré que l'énurésie était associée à une plus faible estime de soi, mais parfois sans qu'un lien de causalité puisse être établi entre l'énurésie et les difficultés observées. Ceci pourrait s'expliquer par le caractère générique des instruments utilisés qui peut alors présenter des limites dans sa capacité à objectiver un retentissement psychosocial éventuel.

L'estime qu'avaient les enfants d'eux-mêmes et la perception qu'avaient les parents du comportement de leurs enfants ont été améliorées par les traitements et selon le niveau de succès. Cette amélioration paraissait indépendante de la modalité de traitement.

II. PERSPECTIVES

II.1. Perspectives pour la pratique

L'objectif de ce rapport était d'évaluer l'efficacité, la sécurité et les conséquences économiques de l'utilisation des systèmes d'alarme dans le traitement de l'énurésie nocturne primaire monosymptomatique de l'enfant ainsi que l'accessibilité à cette technique, en comparaison au traitement par desmopressine. Les données suivantes sont issues de l'analyse de 3 études comparant l'alarme à la desmopressine (47-49), et de 3 études comparant l'alarme à l'association alarme + desmopressine (50-52).

L'efficacité à distance des alarmes anti-énurésie paraît supérieure à celle de la desmopressine dans le traitement de l'énurésie primaire monosymptomatique. L'action de la desmopressine serait plus rapide que celle des alarmes. Il n'a pas été possible de montrer de différence significative dans la réduction du nombre de nuits humides durant le traitement entre la desmopressine et les alarmes. Le succès thérapeutique initial obtenu avec les alarmes pourrait être majoré par un traitement combiné avec la desmopressine. L'intérêt de l'association alarme + desmopressine n'a pas été évalué à long terme. L'apparente meilleure persistance des effets thérapeutiques après traitement par alarme et le risque de survenue d'effets indésirables graves avec la desmopressine suggèrent que le traitement par alarme est la meilleure option thérapeutique. Le taux élevé d'arrêts de traitement suggère l'existence d'un problème d'observance avec les alarmes. Les patients et leurs familles devraient être informés des modalités pratiques d'utilisation des alarmes (75) et des délais nécessaires à l'obtention d'une guérison avec ce type de traitement (10,76). Afin d'augmenter les chances de succès du traitement par alarme, la participation active de l'enfant doit être obtenue et un accompagnement de la famille doit pouvoir être assuré. Des mesures générales non spécifiques doivent précéder puis accompagner le traitement proposé : nécessité d'un suivi prolongé (3 à 6 mois) et d'entretiens réguliers (explicatifs, avec schémas), absence de punition de l'enfant, retrait des couches-culottes, carnet d'auto-évaluation permettant de suivre les progrès de l'enfant, hygiène de vie (sommeil régulier). Ces petits moyens sont indispensables car ils incitent l'enfant à prendre conscience du problème et à se sentir impliqué dans sa thérapeutique (77).

La faible qualité des études économiques n'a pas permis de définir des perspectives pour la pratique. Mais la variabilité des traitements de l'EN en France et les divergences de comportements entre les différents acteurs que sont les industriels, les professionnels de santé et les patients ou leur famille ont suscité des réflexions parmi les membres du groupe de travail :

- le traitement de l'EN passe par une meilleure connaissance du symptôme et des différentes stratégies thérapeutiques ;
- une prise en charge claire et des algorithmes devraient être proposés par et pour les soignants ;
- les prescriptions faites devraient être personnalisées, adaptées à chaque patient ;
- l'information dispensée devrait être ciblée et le cadre général de la prise en charge précisé (notamment en termes de suivi et d'accompagnement) ;

- les médecins devraient s'impliquer plus largement dans ces traitements, même s'ils sont consommateurs de temps ;
- l'éducation du patient et de sa famille devrait être favorisée.

II.2. Perspectives en termes de recherche

Les alarmes et la desmopressine ont fait la preuve de leur efficacité dans de nombreux essais *versus* placebo ou absence de traitement. En revanche, peu d'études ont comparé directement ces 2 traitements et ces études étaient de faible qualité méthodologique. De nouvelles études devraient être menées, si possible prospectives, contrôlées et randomisées (78). Ces études devraient être suffisamment puissantes, analysées en intention de traiter avec un suivi prolongé (70). Elles devraient utiliser des critères de jugement communs (79) et pertinents (80,81), tels que : le nombre de nuits humides durant le traitement et après le traitement, le nombre de succès thérapeutiques (14 nuits sèches consécutives durant un traitement de 4 mois), le taux de rechutes après l'arrêt du traitement. La signification clinique des résultats observés devrait être discutée. Les événements indésirables devraient être étudiés ainsi que l'acceptabilité du traitement et l'observance des patients (82). Parallèlement, des études portant sur l'impact psychosocial de l'énurésie chez l'enfant et sur la qualité de vie des parents devraient être menées (83). Elles devraient utiliser des échelles psychométriques spécifiques de l'EN, validées et traduites en plusieurs langues. Ceci permettrait de comparer les résultats des études entre elles.

Les études économiques analysées dans ce rapport ont une qualité méthodologique faible. Bien que l'objectif de ce rapport ne soit pas d'évaluer les stratégies de prise en charge de l'ENPM, mais d'évaluer l'efficacité et la sécurité différentielles de la desmopressine *versus* les alarmes anti-énurésie, des propositions devront être faites pour avancer dans l'approche économique :

- des études médico-économiques, propres au contexte français (les systèmes de santé étrangers ayant parfois des modalités de prise en charge des traitements différentes de notre système national) et centrées sur l'énurésie nocturne primaire monosymptomatique chez les enfants de 6 à 16 ans seraient nécessaires. La transposition des études économiques étrangères ne s'avère pas satisfaisante dans le cas de l'EN où culture médicale, particularités du système de sécurité sociale et stratégie industrielle interviennent ;
- les différentes perspectives devraient être envisagées (perspective de l'assurance-maladie, perspective des familles) mettant en parallèle les points de vue individuel et collectif ;
- d'autres études seraient nécessaires pour mieux évaluer le rapport coût/efficacité* (C/E) à moyen et long terme des différents traitements :
 - une mise en perspective des coûts des différents traitements proposés (traitements médicamenteux, alarmes anti-énurésie ou absence de traitement) et de leur efficacité respective serait à envisager,
 - la prise en compte des ratios C/E marginaux pour les alarmes devrait être envisagée (coûts additionnels de l'amélioration observée dans le service

- médical rendu, coûts supplémentaires liés à l'utilisation de couches, lavages des draps, recours à des structures spécialisées d'aide à la mise en place et au suivi d'un traitement par alarme),
- un horizon temporel suffisamment long devrait être considéré afin de couvrir l'histoire de la maladie et les bénéfices potentiels des traitements (une étude sur 3 mois ne permet pas d'apprécier les bénéfices que peuvent apporter les alarmes à long terme) ;
- compte tenu de la nature des conséquences de l'EN, il serait intéressant d'évaluer le retentissement de ce symptôme sur le patient lui-même (prise en compte des effets intangibles) :
 - l'amélioration du bien-être du malade ayant une valeur en elle-même et pouvant justifier l'adoption d'un traitement plus coûteux, il serait intéressant de comparer le rapport coût-utilité des divers traitements. L'analyse coût-utilité permettrait de rendre commensurables des effets thérapeutiques hétérogènes (les alarmes étant le plus souvent évaluées au moyen de l'indicateur «taux de succès = 14 nuits sèches consécutives » alors que la desmopressine est évaluée sur la réduction du nombre de nuits humides),
 - les préférences des patients devraient être intégrées aux analyses mises en place ;
 - l'approche par incidence* devrait être privilégiée. Elle permettrait de prendre en compte la difficulté suivante : la desmopressine agit vite, réduit la consommation d'autres ressources, mais les patients rechutent ; les alarmes agissent plus lentement, d'autres ressources sont consommées en début de traitement, mais les rechutes sont moindres. Dans ce cadre, le choix des familles et des patients devrait aussi être considéré. En effet, un traitement efficace rapidement peut avoir un impact psychologique meilleur qu'un traitement à efficacité différée, sauf à considérer que patients et familles sont suffisamment informés ;
 - les variations des taux d'observance objectivés dans certaines des études cliniques analysées dans ce rapport induisent une incertitude dont il faudrait tenir compte ;
 - les conditions de remboursement devraient être définies (indications, population cible, taux de prise en charge, durée, etc.).

Cette évaluation portait sur l'efficacité, la sécurité et les coûts théoriques des alarmes en tant que telles (mesure du bénéfice, des risques et des coûts attendus des alarmes dans les conditions de la recherche) et par rapport à la desmopressine. Ce rapport n'a pas évalué l'efficacité réelle des alarmes, c'est-à-dire le bénéfice de ces alarmes dans les conditions normales d'utilisation. Des études portant sur ce dernier point pourraient être réalisées. Elles permettraient de répondre à certaines inconnues concernant les indications des alarmes (84) :

- qui traiter (sévérité de l'EN, présence de facteurs pronostiques, profil physiopathologique (85)) ?
- quand traiter (âge, impact psychosocial) ?
- dans quelles conditions traiter (recours ou non à des structures spécialisées d'aide à la mise en place et au suivi du traitement par alarme en raison des problèmes d'observance) (86) ?

- combien de temps poursuivre le traitement après obtention de la continence (87) ?
- à qui proposer un traitement combiné (42) ?

Le groupe d'experts a suggéré que l'ensemble de ces questions puisse être pris en compte dans l'établissement de recommandations pour la pratique clinique portant sur la prise en charge de l'ENPM.

ANNEXE 1. NIVEAU DE PREUVE DES ÉTUDES

Des grilles de lecture adaptées de l'Université Mac Master sont utilisées afin d'analyser de manière systématique les informations obtenues lors de la lecture d'articles. Les éléments principaux d'une grille de lecture sont :

- identification de la publication (titre, auteurs, année, revue) ;
- type de publication (résumé, éditorial, article original, rapport, thèse, livre) ;
- protocole de l'étude (comparative ou non, randomisation, prospective ou non, multicentrique...);
- nombre de patients inclus (par groupe si besoin) ;
- description de la population de l'étude ;
- paramètres mesurés ;
- résultats de l'étude en rapport avec les questions posées ;
- qualité de l'analyse statistique ;
- commentaires (biais, adéquation du protocole et des objectifs, pertinence des résultats).

Le niveau de preuve d'une étude correspond à la force de son protocole :

- niveau 1 : essais contrôlés randomisés avec résultats méthodologiquement indiscutables ;
- niveau 2 : essais contrôlés non randomisés bien conduits ;
- niveau 3 : essais prospectifs non contrôlés bien menés (suivi de cohorte par exemple) ;
- niveau 4 : études cas-témoins ; essais contrôlés présentant des biais ;
- niveau 5 : études rétrospectives et cas-cliniques (série de patients). Toute étude fortement biaisée.

ANNEXE 2. GRILLE D'EXTRACTION DES DONNÉES CLINIQUES

Auteur

Année

Pays d'origine

Type d'article

Intervention dans chaque groupe

Réalisation d'un examen médical

Appréciation de la fréquence de l'EN avant intervention

Appréciation du ou des critères de jugement

Existence d'un groupe contrôle

Randomisation, modalités d'allocation des traitements

Présentation de l'objectif de l'étude

Type d'intervention thérapeutique (pharmacologique, comportemental)

Durée de traitement

Lieu de réalisation de l'étude (domicile, institution)

Description du suivi de l'étude (guidance)

Modalités de recrutement des patients

Critères d'inclusion

Critères de non-inclusion

Sévérité de l'EN

Informations sur les antécédents thérapeutiques

Nécessité de payer pour être traité

Nombre de participants par groupe

Sex-ratio, par groupe si possible

Âge, par groupe si possible

Autres variables concernant le patient

Comparabilité initiale des groupes de traitement

Critères recueillis à la base

Critères recueillis durant le traitement

Moment de recueil des informations (jour, nuit ?)

Qui enregistre les événements ?

Durée de suivi

Nombre de perdus de vue

Analyse en intention de traiter ?

Type d'analyses statistiques utilisées

Calcul de puissance statistique *a priori*

Critère(s) de jugement

Définition des critères de jugement

Efficacité objective :

- résultats avant traitement ;
- efficacité durant le traitement ;
- efficacité durant le suivi ;
- efficacité à long terme ;
- taux de rechutes.

Efficacité subjective (qualité de vie, préférences du patient)

Observance des patients

Coûts des interventions

Information sur le rapport coût-efficacité

Conclusions des auteurs

Commentaires

ANNEXE 3. ANALYSE MÉTHODOLOGIQUE DES ÉTUDES CLINIQUES

ÉTUDES COMPARATIVES ALARME *VERSUS* DESMOPRESSINE

Wille, Suède, 1986 (47)

Validité interne faible :

- Prévention des biais de sélection
Mode de sélection des sujets correctement décrit, critères d'inclusion et de non-inclusion des sujets clairement énoncés, comparabilité initiale des groupes non discutée, analyse *per protocol*.
- Prévention des biais d'information
Évaluation des résultats peu claire : score d'énurésie décrit mais non exploité et validation de ce score non discutée. Succès défini mais non exploité. Définition de l'amélioration clinique peu précise. Données à l'issue du *cross-over* non exploitables en raison du faible effectif.
- Prévention des biais de confusion
Aucun contrôle des facteurs de confusion identifiés (choix d'un schéma d'étude (stratification) ou d'une analyse statistique appropriée (ajustement)).
- Évaluation de la précision de l'étude
Données non précises (calcul non effectué pour déterminer la taille de l'échantillon, précision de l'erreur alpha non connue, pas d'estimation de la puissance statistique de l'étude, étude mêlant des évaluations intra- et intergroupes).

Pertinence clinique faible

Caractère sélectionné des patients inclus, faible description des patients inclus, faiblesse des effectifs, étude monocentrique, manque de recul.

Monda et Husmann, États-Unis, 1995 (48)

Validité interne faible :

- Prévention des biais de sélection
Mode de sélection des sujets insuffisamment décrit, critères d'inclusion et de non-inclusion des sujets non présentés, étude non randomisée, comparabilité initiale des groupes de traitement non discutée.
- Prévention des biais d'information
Évaluation des résultats subjective (calendrier mictionnel) et de faible précision.
- Prévention des biais de confusion
Absence de groupe contrôle recevant un placebo, aucune information sur l'identification et le contrôle d'éventuels facteurs de confusion [choix d'un schéma d'étude (stratification) ou d'une analyse statistique appropriée (ajustement)].
- Évaluation de la précision de l'étude
Données non précises (calcul non effectué pour déterminer la taille de l'échantillon, pas d'estimation de la puissance statistique de l'étude, pas de présentation du plan d'analyse).

Pertinence clinique faible

Modalités d'allocation des traitements susceptibles d'avoir favorisé le traitement par A en raison de la nécessaire motivation des patients, faiblesse des effectifs, étude monocentrique, manque de recul, aucune information sur la survenue d'effets indésirables.

Faraj *et al.*, France, 1999 (49)

Validité interne faible :

- Prévention des biais de sélection
Mode de sélection des sujets correctement décrit, critères d'inclusion et de non-inclusion des sujets clairement énoncés, comparabilité initiale des groupes de traitement non discutée, proportion des sujets inclus perdus de vue importante (44%) et analyse *per protocol*.
- Prévention des biais d'information
Évaluation des résultats subjective (interrogatoire téléphonique) et de faible précision.
- Prévention des biais de confusion
Aucune information sur l'identification et le contrôle d'éventuels facteurs de confusion [choix d'un schéma d'étude (stratification) ou d'une analyse statistique appropriée (ajustement)].
- Évaluation de la précision de l'étude
Données non précises (calcul non effectué pour déterminer la taille de l'échantillon, précision de l'erreur alpha non connue, pas d'estimation de la puissance statistique de l'étude, pas de présentation du plan d'analyse).

Pertinence clinique faible

Caractère sélectionné des patients inclus, faiblesse des effectifs, étude monocentrique, manque de recul, données du *cross-over* non exploitées.

ÉTUDES COMPARATIVES ALARME VERSUS ASSOCIATION ALARME + DESMOPRESSINE

Sukhai *et al.*, Hollande, 1989 (50)

Validité interne moyenne :

- Prévention des biais de sélection
Comparabilité initiale des groupes de traitement non discutée.
- Prévention des biais d'information
Évaluation des résultats subjective (calendrier mictionnel) et de faible précision.
- Prévention des biais de confusion
Aucune information sur l'identification et le contrôle d'éventuels facteurs de confusion (choix d'un schéma d'étude (stratification) ou d'une analyse statistique appropriée (ajustement)).
- Évaluation de la précision de l'étude
Données non précises (calcul non effectué pour déterminer la taille de l'échantillon, pas d'estimation de la puissance statistique de l'étude, pas de présentation du plan d'analyse).

Pertinence clinique moyenne

Faiblesse des effectifs, étude monocentrique, manque de recul.

Bradbury et Meadow, Royaume-Uni, 1995 (51)

Validité interne faible :

- Prévention des biais de sélection
Étude non randomisée.
- Prévention des biais d'information
Évaluation des résultats subjective (calendrier mictionnel) et de faible précision, type d'analyse (en intention de traiter ?) non clair, population incluse hétérogène (énurésie diurne – énurésie secondaire).
- Prévention des biais de confusion
Facteurs de confusion identifiés mais non contrôlés [choix d'un schéma d'étude (stratification) ou d'une analyse statistique appropriée (ajustement)], analyses par sous-groupes biaisées car non prévues par le protocole et réalisées rétrospectivement, absence de placebo de desmopressine dans le groupe alarme seule.
- Évaluation de la précision de l'étude
Données non précises (calcul non effectué pour déterminer la taille de l'échantillon, pas d'estimation de la puissance statistique de l'étude, pas de présentation du plan d'analyse).

Pertinence clinique moyenne

Faiblesse des effectifs, étude monocentrique, manque de recul.

Leebeek-Groenwegen *et al.*, Hollande, 2001 (52)

Validité interne correcte :

- Prévention des biais de sélection
Comparabilité initiale des groupes de traitement non discutée.
- Prévention des biais d'information
Évaluation des résultats subjective (calendrier mictionnel) et de faible précision.
- Prévention des biais de confusion
Aucune information sur l'identification et le contrôle d'éventuels facteurs de confusion (choix d'un schéma d'étude (stratification) ou d'une analyse statistique appropriée (ajustement)).

Pertinence clinique moyenne

Faiblesse des effectifs, étude monocentrique, population d'enfants ayant une EN sévère, proportion importante d'enfants étrangers (avec des problèmes socio-économiques, des difficultés de langage et des différences culturelles).

ANNEXE 4. DÉTAIL DES ÉTUDES CLINIQUES ANALYSÉES

ÉTUDES COMPARATIVES ALARME *VERSUS* DESMOPRESSINE

Wille, Suède, 1986 (47)

| Auteur | Wille |
|--|--|
| Année | 1986 |
| Pays d'origine | Suède |
| Type d'article | Article thérapeutique |
| Intervention dans chaque groupe | Alarme Eastleigh [®] A1 ou A1P ou alarme Sesam Dry-Bed / Desmopressine |
| Réalisation d'un examen médical | Oui |
| Appréciation de la fréquence de l'EN avant intervention | Données issues de la lecture d'une figure : desmopressine : 2 nuits sèches par semaine A : 1,8 nuits sèches par semaine |
| Appréciation du ou des critères de jugement | Nombre de nuits sèches par semaine |
| Existence d'un groupe contrôle | Score d'énurésie (sec = 1, un peu humide = 2, très humide = 3) Oui |
| Randomisation – modalités d'allocation des traitements | Étude prospective contrôlée randomisée |
| Présentation de l'objectif de l'étude | Comparaison de l'efficacité et de la sécurité de la desmopressine et des A dans l'EN |
| Type d'intervention thérapeutique (pharmacologique – comportemental) | Pharmacologique/comportemental |
| Détails des interventions pour chaque groupe | Alarme Eastleigh [®] A1 ou A1P ou alarme Sesam Dry-Bed/desmopressine (Minirin [®] , Ferring) : 1 pulvérisation nasale (20 µg) le soir au coucher. <i>Cross-over</i> pour les échecs de traitement initial, poursuite du traitement initial durant 3 nouveaux mois en cas de rechute |
| Durée de traitement | A : 3 mois. <i>Cross-over</i> durant 3 mois en cas de non-réponse à la première proposition. Poursuite du traitement pendant 3 mois si rechute dans les 3 mois après l'arrêt du traitement D : 3 mois. <i>Cross-over</i> durant 3 mois en cas de non-réponse à la première proposition. Poursuite du traitement pendant 3 mois si rechute dans les 3 mois après l'arrêt du traitement |
| Lieu de réalisation de l'étude (domicile – institution) | Domicile |
| Description du suivi de l'étude (guidance) | ND |
| Modalités de recrutement des patients | Enfants adressés au cabinet de l'auteur de l'article |
| Critères d'inclusion | Fille ou garçon d'âge > 6 ans, non secs pendant plus de 6 mois après leur troisième année, au moins 3 nuits humides par semaine durant la période d'observation, consentement éclairé et écrit des parents |
| Critères de non-inclusion | Traitement contre l'EN l'année précédente, énurésie diurne, pathologie cardio-vasculaire, pathologie rénale, pathologie neurologique, infection urinaire chronique |

Wille, Suède, 1986 (47) (suite)

| | |
|---|--|
| Sévérité de l'EN | Nombre de nuits sèches par semaine Résultats avant traitement Différences intergroupes A : 1,8 / D : 2 à j0 p : ND |
| Informations sur les antécédents thérapeutiques | ND |
| Nécessité de payer pour être traité | ND |
| Nombre de participants par groupe | Nombre total de patients randomisés = 50 Ont été réellement pris en compte dans l'analyse : A : 22 / D : 24 |
| Sex-ratio, par groupe si possible | ND |
| Âge, par groupe si possible | ND |
| Autres variables concernant le patient | ND |
| Comparabilité initiale des groupes de traitement | Informations uniquement sur la distribution similaire des classes sociales des parents |
| Critères recueillis à la base | Nombre de nuits sèches par semaine (données issues de la lecture d'une figure) |
| Critères recueillis durant le traitement | Nombre de nuits sèches par semaine (recueilli semaine après semaine) |
| Moment de recueil des informations (jour, nuit ?) | Jour ? |
| Qui enregistre les évènements ? | Les patients notent sur un journal les évènements nocturnes |
| Durée de suivi | 3 mois |
| Nombre de perdus de vue | A : 1 / D : 1 |
| Analyse en intention de traiter ? | Analyse per protocol : ont été exclus de l'analyse : A : 1 garçon perdu de vue (lié à l'échec après 3 semaines de traitement), 1 infection urinaire chez une fille, 1 guérison avant traitement chez un garçon. D : 1 fille perdue de vue |
| Nombre de participants suivis | A : 22 / D : 24 |
| Type d'analyses statistiques utilisées | Test de Wilcoxon pour la comparaison des résultats des patients pris individuellement avant, durant et après traitement Test t de Student pour la comparaison des résultats moyens entre les 2 groupes |
| Calcul de puissance statistique <i>a priori</i> | Non |
| Critère(s) de jugement | Nombre de nuits sèches par semaine |
| Définition des critères de jugement | Succès : moins de 5 nuits humides durant les 28 dernières nuits (en moyenne une nuit humide ou moins par semaine) ou réduction significative du score d'énurésie Les patients qui étaient plus secs qu'avant le traitement, mais encore un peu humides étaient considérés comme cliniquement améliorés et pris en compte comme des succès thérapeutiques. |
| Efficacité objective (nombre de nuits sèches par semaine) (Données issues de la lecture d'une figure) | |
| Résultats avant traitement | Différences intergroupes A : 1,8 / D : 2 à j0 P = ND |

Wille, Suède, 1986 (47) (suite)

| | |
|--|--|
| <p>Efficacité durant le traitement</p> | <p>Différences intergroupes : durant la 1^{re} semaine de traitement : A : 2,5 / D : 4,5. Tendence identique durant les 3 semaines suivantes $p < 0,001$ 9 dernières semaines de traitement : patients plus secs avec l'A qu'avec la D, mais différence statistiquement significative uniquement à la 11^e semaine $p < 0,002$</p> |
| <p>Efficacité en fin de traitement</p> | <p>Différence intra-groupes : les 2 groupes de patients sont significativement plus secs qu'avant A : $p < 0,001$ – D : $p < 0,02$ Différences intergroupes : non significatives $p = \text{ND}$</p> |
| <p>Efficacité durant le suivi</p> | <p>Amélioration à long terme A : 18 (82 %) D : 10 (42 %) <i>Cross-overs</i> : A après D : 5 non-réponses, 2 ont été améliorés D après A : 2/3 ont été améliorés mais ont rechuté</p> |
| <p>Nombre de rechutes</p> | <p>A : 1 - nouveau traitement par A inefficace / D : 10 - nouveau traitement par D efficace chez 7 – à l'arrêt du traitement : rechute immédiate chez 4 patients et rechute à 2 mois chez 1 patient.</p> |
| <p>Efficacité subjective (qualité de vie – préférences du patient)</p> | <p>ND</p> |
| <p>Effets indésirables</p> | <p>Aucun effet indésirable sérieux D : inconfort nasal $n = 5$ (13 %), épistaxis occasionnel $n = 1$ (3 %), sensation de mauvais goût $n = 2$ (5 %) A : fausses alarmes $n = 21$ (78 %), non-fonctionnement de l'alarme $n = 5$ (19 %), non-réveil de l'enfant $n = 15$ (56 %), réveil des autres membres de la famille $n = 15$ (56 %), sensation de refroidissement liée à l'A : $n = 1$</p> |
| <p>Observance des patients</p> | <p>ND</p> |
| <p>Coûts des interventions</p> | <p>ND</p> |
| <p>Information sur le rapport coût-efficacité</p> | <p>ND</p> |
| <p>Conclusions des auteurs</p> | <p>La D donne de meilleurs résultats durant les 3 premières semaines. La plupart des patients rechutent après le traitement. La fréquence de nuits humides reste significativement plus basse après traitement pour les 2 groupes, et est plus marquée pour le groupe traité par A.</p> |

Monda et Husmann, États-Unis, 1995 (48)

| | |
|--|---|
| Auteur | Monda et Husmann |
| Année | 1995 |
| Pays d'origine | États-Unis |
| Type d'article | Article thérapeutique |
| Intervention dans chaque groupe | Observation/Alarme Sears Wee Alert® ou Palco® / Desmopressine / Imipramine |
| Réalisation d'un examen médical | Oui |
| Appréciation de la fréquence de l'EN avant intervention | Oui : nombre de nuits humides par semaine |
| Appréciation du ou des critères de jugement | Oui : appréciation de la continence (définie par l'absence ou l'existence d'une nuit humide par mois) et de l'observance (la non-observance est définie par l'interruption du traitement par les patients avant 6 mois). |
| Existence d'un groupe contrôle | Oui |
| Randomisation – modalités d'allocation des traitements | Non : traitements laissés au choix des enfants et/ou de leur famille |
| Présentation de l'objectif de l'étude | Étude prospective contrôlée non randomisée |
| Type d'intervention thérapeutique (pharmacologique – comportemental) | Évaluation des 3 traitements les plus communément utilisés dans le traitement de l'EN : les alarmes anti-énurésie, la desmopressine et l'imipramine. |
| Détails des interventions pour chaque groupe | Pharmacologique / comportemental |
| | A durant 6 mois puis arrêt : Sears Wee Alert® (n = 41/79) (placée sous le patient) ou Palco® (n = 38/79) (fixée aux vêtements de l'enfant) (utilisation d'un 2 ^e type d'A (Palco®) en raison de l'arrêt de commercialisation de Sears Wee Alert® en milieu d'étude). Le taux de continence et d'observance entre les groupes de patients traités par ces A étant identiques, ces derniers ont été considérés comme appartenant à un seul et même groupe de traitement. |
| | D : 20 mg en intranasal le soir, en cas de persistance de l'EN au bout de 3 jours de traitement : posologie journalière augmentée de 10 µg. en cas de persistance de l'EN au bout de 3 jours supplémentaires de traitement : posologie augmentée à 40 µg/ jour au maximum, et maintenue à ce niveau. A l'issue des 6 mois de traitement : réduction progressive des doses (réduction des posologies de moitié pendant 2 semaines), l'enfant recevant au final cette dernière posologie pendant 2 semaines avant l'arrêt total du traitement). |
| | I : traitement oral débuté à 1 mg/kg. Augmentation de la posologie à 1,5 mg/kg en cas de persistance de l'EN après 3 nuits. À l'issue des 6 mois de traitement : réduction progressive des doses (10 µg par semaine), l'enfant recevant au final 10µg par semaine pendant 2 semaines avant l'arrêt total du traitement). |
| Durée de traitement | A : 6 mois. D : 6 mois puis arrêt progressif. I : 6 mois puis arrêt progressif |
| Lieu de réalisation de l'étude (domicile – institution) | Domicile |
| Description du suivi de l'étude (guidance) | Contact avec le patient et/ou ses parents à 3, 6, 9 et 12 mois après l'inclusion dans l'étude. |
| Modalités de recrutement des patients | 261 patients appartenant à une population de 345 patients atteints d'EN primaire monosymptomatique et dont le suivi assuré par un des auteurs de l'article était d'au moins 1 an. |

Monda et Husmann, États-Unis, 1995 (48) (suite)

| | |
|---|---|
| Critères d'inclusion | EN primaire (définie par la persistance de fuites urinaires nocturnes depuis la naissance et l'absence d'intervalle de continence nocturne de plus de 6 mois) et monosymptomatique (absence de fuites urinaires diurnes et d'anomalies mictionnelles) |
| Critères de non-inclusion | ND |
| Sévérité de l'EN | En moyenne (tous groupes confondus) 5 nuits humides par semaine (IC [3-7]) |
| Informations sur les antécédents thérapeutiques | ND |
| Nécessité de payer pour être traité | ND |
| Nombre de participants par groupe | A : 79 / D : 88 / I : 44 / O : 50 |
| Sex-ratio | ND |
| Âge, par groupe | A : 10 (IC [5-17]) / D : 9 (IC [5-16]) / I : 9 (IC [6-14]) / O : 8 (IC [5-14]) |
| Autres variables concernant le patient | ND |
| Comparabilité initiale des groupes de traitement | ND |
| Critères recueillis à la base | Nombre de nuits humides par semaine |
| Critères recueillis durant le traitement | Nombre de patients continents et nombre de patients observants |
| Moment de recueil des informations (jour, nuit ?) | Jour au moyen d'un calendrier de recueil du nombre de nuits sèches et de nuits humides. |
| Qui enregistre les évènements ? | Enfants |
| Durée de suivi | 6 mois |
| Nombre de perdus de vue | Aucun ? |
| Analyse en intention de traiter ? | Pas clair – oui ? |
| Nombre de participants suivis | A : 79 / D : 88 / I : 44 / O : 50 |
| Type d'analyses statistiques utilisées | Test t. Seuil de significativité : $p < 0,01$ |
| Calcul de puissance statistique <i>a priori</i> | Non |
| Critère(s) de jugement | Nombre de patients continents et nombre de patients observants |
| Définition des critères de jugement | Oui (continence définie par l'absence ou l'existence d'une nuit humide par mois et observance (la non-observance est définie par l'interruption du traitement par les patients avant 6 mois)). |
| Efficacité objective (continence) | |
| Résultats avant traitement | $p = \text{ND}$ |
| Efficacité durant le traitement | $p = \text{ND}$ |
| Efficacité en fin de traitement (à 6 mois) | O : 6% (n = 3/50) / A : 68% (n = 54/79) / D : 68% (n = 60/88) / I : 32% (n = 14/44) |
| Efficacité durant le suivi (à 12 mois) | $p < 0,001$ pour chacun des 3 groupes de traitement en comparaison au groupe contrôle O : 16% (n = 8/50) / A : 56% (n = 44/79) / D : 10% (n = 9/88) / I : 16% (n = 7/44) $p < 0,01$ pour le groupe traité par A uniquement en comparaison au groupe contrôle, au groupe traité par D et à celui traité par I. |
| Taux de rechutes | A : 12,6% (n = 10/79) / D : 10% (n = 51/88) / I : 16% (n = 7/44) |
| Efficacité subjective (qualité de vie – préférences du patient) | ND |
| Effets indésirables | ND |

Monda et Husmann, États-Unis, 1995 (48) (suite)

| | |
|--|---|
| Observance des patients (à 3 et 6 mois) | I : 58 % / 50 % ; causes de non-observance persistance de l'EN (43 %) et hyperactivité (7 %) D : 68 % / 68 % ; causes de non-observance persistance de l'EN (32 %). Aucun lien entre non-observance et survenue d'effets indésirables A : 68 % / 8 % ; causes de non-observance : succès thérapeutique (60 %), échec thérapeutique (25 %), insatisfaction par rapport au système d'A (6 %). |
| Coûts des interventions | Coût pour le patient, par mois : I : 8 \$ D : 250 \$ A : coût total pour le patient : 55 \$ |
| Information sur le rapport coût-efficacité | ND |
| Conclusions des auteurs | À 6 mois, les taux de continence observés avec les 3 traitements I, D et A sont statistiquement plus importants que le taux de continence spontané (16 %). Seulement 16 % et 10 % des patients traités respectivement par I et D restent continents à 1 an. Seul le traitement par A donne des résultats persistants. L'A est le moyen le plus efficace de traitement de l'EN primaire monosymptomatique. La capacité de la D à réduire l'EN, couplée à son incapacité à guérir l'EN incitent les auteurs à utiliser la D dans des situations ponctuelles. La principale cause de non-compliance est l'inefficacité des traitements à contrôler le symptôme EN. |

Faraj *et al.*, France, 1999 (49)

| | |
|--|--|
| Auteur | Faraj <i>et al.</i> |
| Année | 1999 |
| Pays d'origine | France |
| Type d'article | Article thérapeutique |
| Intervention dans chaque groupe | Alarme wetstop®/Desmopressine |
| Réalisation d'un examen médical | ND |
| Appréciation de la fréquence de l'EN avant intervention | Oui : pourcentage de nuits sèches à j0 (durée de la période sur laquelle a été calculé ce pourcentage non communiquée) |
| Appréciation du ou des critères de jugement | Oui : pourcentage de nuits sèches (durée de la période sur laquelle a été calculé ce pourcentage non communiquée) |
| Existence d'un groupe contrôle | Oui |
| Randomisation – modalités d'allocation des traitements | Oui Étude prospective contrôlée randomisée avec <i>cross-over</i> en cas de non-réponse à la première proposition |
| Présentation de l'objectif de l'étude | Oui : comparaison des résultats de la D et des A dans le traitement de l'EN |
| Type d'intervention thérapeutique (pharmacologique – comportemental) | Pharmacologique/comportemental |
| Détails des interventions pour chaque groupe | A wetstop® de Sega : contacteur périnéal placé dans une pièce de tissu cousue sur le slip et relié par un fil à une source sonore fixée sur le pyjama au niveau de l'épaule/D : 2 pulvérisations nasales (2 X 10 µg) le soir au coucher – en cas de réponse insuffisante au bout de 2 semaines de traitement : posologie doublée |
| Durée de traitement | A : de 2 à 3 mois. <i>Cross-over</i> en cas de non-réponse à la première proposition D : 3 mois puis arrêt progressif (demi-dose pendant 15 jours, puis arrêt). <i>Cross-over</i> en cas de non-réponse à la première proposition |
| Lieu de réalisation de l'étude (domicile – institution) | Domicile |
| Description du suivi de l'étude (guidance) | ND |
| Modalités de recrutement des patients | ND |
| Critères d'inclusion | EN primaire isolée – âge > 6 ans – absence de traitement préalable par A ou D |
| Critères de non-inclusion | Âge < 6 ans – uropathie – troubles mictionnels diurnes – antécédents d'infection urinaire |
| Sévérité de l'EN | Pourcentage de nuits sèches Résultats avant traitement : A : 14/D : 21 à j0 p = NS |
| Informations sur les antécédents thérapeutiques | ND |
| Nécessité de payer pour être traité | Oui |
| Nombre de participants par groupe | A : 73/D : 62 |
| Sex-ratio, par groupe si possible | 2,2 |
| Âge, par groupe si possible | 11,2 (extrêmes : 6,0 – ND) |
| Autres variables concernant le patient | ND |
| Comparabilité initiale des groupes de traitement | ND |

Faraj et al., France, 1999 (49) (suite)

| | |
|--|---|
| Critères recueillis à la base | Pourcentage de nuits sèches |
| Critères recueillis durant le traitement | Pourcentage de nuits sèches |
| Moment de recueil des informations (jour, nuit ?) | Jour ? |
| Qui enregistre les événements ? | Parents |
| Durée de suivi | 4 à 6 mois |
| Nombre de perdus de vue | A : 36/D : 23 |
| Analyse en intention de traiter ? | Analyse per protocol : sont exclus les perdus de vue et les <i>cross-over</i> (A : 6/D : 12) |
| Nombre de participants suivis | A : 27/D : 31 |
| Type d'analyses statistiques utilisées | ND |
| Calcul de puissance statistique <i>a priori</i> | Non |
| Critère(s) de jugement | Pourcentage de nuits sèches |
| Définition des critères de jugement | Non |
| Efficacité objective (pourcentage de nuits sèches) | |
| Résultats avant traitement | A : 14/D : 21 à j0 p = NS |
| Efficacité durant le traitement | A (n = 31) : 50/D (n = 27) : 80 à j15 p = 0.001 |
| Efficacité en fin de traitement | A (n = 31) : 90/D (n = 27) : 85 à 2-3 mois p = NS |
| Efficacité durant le suivi | A (n = 31) : 94/D (n = 27) : 78 à 4-6 mois p = 0.01 |
| Taux de rechutes | ND |
| Efficacité subjective (qualité de vie, préférences du patient) | ND |
| Observance des patients | Non-observance chez un tiers des patients sous D et chez la moitié des patients traités par A. |
| Coûts des interventions | Coût du système d'A : 625 FF non remboursé Coût du traitement par D pendant 3 mois : 514 FF |
| Information sur le rapport coût-efficacité | ND |
| Conclusions des auteurs | Après 15 jours, les patients sous D sont rapidement améliorés, avec un pourcentage de nuits sèches plus élevé que pour les patients traités par A. Après 2 à 3 mois de traitement, les résultats sont comparables entre D et A. Deux à 3 mois après l'arrêt du traitement, les enfants traités par A ont des résultats plus durables. |

ÉTUDES COMPARATIVES ALARME VERSUS ASSOCIATION ALARME + DESMOPRESSINE

Sukhai et al., Hollande, 1989 (50)

| | |
|--|---|
| Auteur | Sukhai et al. |
| Année | 1989 |
| Pays d'origine | Hollande |
| Type d'article | Article thérapeutique |
| Intervention dans chaque groupe | Alarme (type ?) + Desmopressine/Alarme (type ?) + placebo |
| Réalisation d'un examen médical | Oui |
| Appréciation de la fréquence de l'EN avant intervention | Oui : nombre de nuits humides par semaine |
| Appréciation du ou des critères de jugement | Oui : nombre de nuits humides par semaine score d'énurésie |
| Existence d'un groupe contrôle | Oui |
| Randomisation – modalités d'allocation des traitements | Étude prospective contrôlée randomisée en simple aveugle |
| Présentation de l'objectif de l'étude | Évaluation des résultats d'un traitement combiné par alarme et desmopressine dans le traitement de l'EN |
| Type d'intervention thérapeutique (pharmacologique – comportemental) | Pharmacologique/comportemental |
| Détails des interventions pour chaque groupe | Arrêt de tout traitement pendant le mois qui précède le début de l'étude ; A + D (20 µg le soir) durant 2 semaines puis fenêtre thérapeutique de 2 semaines puis <i>cross-over</i> : traitement associant alors A + P pendant 2 semaines A + P durant 2 semaines puis fenêtre thérapeutique de 2 semaines puis <i>cross-over</i> : traitement associant alors A + D (20 µg le soir) pendant 2 semaines. |
| Durée de traitement | 6 semaines |
| Lieu de réalisation de l'étude (domicile – institution) | Domicile |
| Description du suivi de l'étude (guidance) | ND |
| Modalités de recrutement des patients | 28 patients |
| Critères d'inclusion | EN primaire Capacité de concentration des urines au moins égale à 800 mosmol/kg (objectivée par DDAVP test) |
| Critères de non-inclusion | Anomalie rénale ou urinaire (éliminée par urographie intraveineuse), infection urinaire chronique, maladie cardio-vasculaire ou neurologique, antécédents d'énurésie diurne. |
| Sévérité de l'EN | Au moins 3 nuits humides par semaine |
| Informations sur les antécédents thérapeutiques | 65 % des patients avaient déjà été traités par A ou par des antidépresseurs tricycliques |
| Nécessité de payer pour être traité | ND |
| Nombre de participants par groupe | N = 28. A + D : 15 – A + P : 13 |
| Sex-ratio | 21 garçons, 7 filles |
| Âge | 7 à 16 ans. Moyenne: 11 ± 2,4 |
| Autres variables concernant le patient | Difficultés scolaires : 32 % Antécédents familiaux d'EN : 31 % |
| Comparabilité initiale des groupes de traitement | ND |

Sukhai et al., Hollande, 1989 (50) (suite)

| | |
|---|--|
| Critères recueillis à la base | Nombre de nuits sèches par semaine |
| Critères recueillis durant le traitement | Nombre de nuits sèches par semaine score d'énurésie |
| Moment de recueil des informations (jour, nuit ?) | Jour au moyen d'un calendrier de recueil du nombre de nuits sèches et de nuits humides |
| Qui enregistre les évènements ? | Enfants |
| Durée de suivi | De 4 semaines à 6 mois |
| Nombre de perdus de vue | Aucun ? |
| Analyse en intention de traiter ? | Pas clair – oui ? |
| Nombre de participants suivis | N = 28. A + D : 15 – A + P : 13 |
| Type d'analyses statistiques utilisées | Test t. de Student pour les variables normalement distribuées – pour les autres variables : tests non paramétriques de wilcoxon et test du qui-2 |
| Calcul de puissance statistique <i>a priori</i> | Non |
| Critère(s) de jugement | Nombre de nuits sèches par semaine, score d'énurésie |
| Définition des critères de jugement | Oui Score d'énurésie : sec = 1 ; légèrement humide = 2 ; très humide = 3 Patients considérés comme secs s'ils expérimentent plus de 5 nuits sèches par semaines durant la période post-thérapeutique Patients considérés comme améliorés si le nombre de nuits sèches par semaine est significativement plus important que dans la période pré-thérapeutique. |
| Efficacité objective (continence) | |
| Résultats avant traitement | nombre de nuits sèches par semaine : $1,4 \pm 0,3$ score d'énurésie : $1,4 \pm 0,3$ |
| Efficacité durant le traitement (j15) | A + D : nombre de nuits sèches par semaine : $5,1 \pm 0,4$ score d'énurésie : $10,2 \pm 0,6$ $p < 0,001$ entre période préthérapeutique et période de traitement par A + D A + P : nombre de nuits sèches par semaine : $4,1 \pm 0,4$ score d'énurésie : $11,6 \pm 0,6$ $p < 0,05$ entre période de traitement par A + P et période de traitement par A + D le nombre de nuits sèches n'est pas fonction de la séquence des traitements : l'association A + D est statistiquement plus efficace que l'association A + P, quel que soit l'ordre dans lequel ces associations ont été administrées ($4,41 \pm 0,6$ vs $3,85 \pm 0,6$ ($p < 0,05$) et $5,85 \pm 0,4$ vs $4,32 \pm 0,5$ ($p < 0,01$) respectivement pour la 1 ^{re} et 2 ^{de} période de traitement. |
| Efficacité 6 semaines après la fin du traitement | Nombre de nuits sèches par semaine : $4,5 \pm 0,5$ score d'énurésie : $11,9 \pm 1,0$ |
| Efficacité 3 mois après la fin du traitement | Nombre de nuits sèches par semaine : $4,1 \pm 0,6$ score d'énurésie : $12,8 \pm 1,2$ |
| Taux de rechutes | 5/24 (21%) durant les 6 semaines post-thérapeutiques |
| Efficacité subjective (qualité de vie – préférences du patient) | ND |
| Effets indésirables | Aucun |
| Observance des patients | ND |
| Coûts des interventions | ND |
| Information sur le rapport coût-efficacité | ND |
| Conclusions des auteurs | L'association A + D est plus efficace que l'A seule dans le traitement de l'EN de l'enfant. Cette supériorité durant le traitement n'a pas pu être testée à long terme, en raison de la brièveté de l'étude et du choix d'un schéma d'étude fondé sur un <i>cross-over</i> . |

Bradbury et Meadow, Royaume-Uni, 1995 (51)

| Auteur | Bradbury et Meadow |
|--|--|
| Année | 1995 |
| Pays d'origine | Royaume-Uni |
| Type d'article | Article thérapeutique |
| Intervention dans chaque groupe | Alarme + Desmopressine/Alarme |
| Réalisation d'un interrogatoire et d'un examen médical | Oui Recueil d'informations sur des facteurs pouvant influencer la qualité des résultats des traitements de l'EN : Problèmes de confort (absence de toilettes dans la maison), difficultés familiales, existence de traitements antérieurs de l'EN, existence et sévérité d'une énurésie diurne, problèmes comportementaux (évalués par un score de Rutter A2 d'au moins 18 d'après un questionnaire complété par les parents) |
| Appréciation de la fréquence de l'EN avant intervention | Oui : nombre de nuits sèches par semaine |
| Appréciation du ou des critères de jugement | Oui : nombre de nuits sèches par semaine nombre de succès |
| Existence d'un groupe contrôle | Oui |
| Randomisation – modalités d'allocation des traitements | Étude prospective contrôlée non randomisée (<i>matching</i> en fonction des facteurs pronostiques) |
| Présentation de l'objectif de l'étude | Détermination de l'amélioration potentielle de l'efficacité de l'A lorsqu'elle est associée à la D |
| Type d'intervention thérapeutique (pharmacologique – comportemental) | Pharmacologique/comportemental |
| Détails des interventions pour chaque groupe | Période d'observation de 3 semaines sans traitement anti-énurésie Groupe A + D : alarme de type lange (Eastleigh Mini-Drinite) ou à même le corps (Eastleigh SMI) (choix du type d'A laissé à l'enfant) durant 6 semaines – D : 40 µg/jour en intranasal jusqu'à atteinte de 14 nuits sèches consécutives, durant au maximum 6 semaines. Groupe A : alarme de type lange (Eastleigh Mini-Drinite) ou à même le corps (Eastleigh SMI) (choix du type d'A laissé à l'enfant) durant 6 semaines |
| Durée de traitement | 6 semaines |
| Lieu de réalisation de l'étude (domicile – institution) | Domicile |
| Description du suivi de l'étude (guidance) | Enfant vu 1 semaine avant le début du traitement et à des intervalles de 1, 2 ou 3 semaines en fonction de la réponse au traitement, jusqu'à la fin de ce dernier. Contact au minimum 6 mois après la fin du traitement. |
| Modalités de recrutement des patients | Patients adressés au service hospitalier par des médecins généralistes, des urologues ou des pédiatres. |
| Critères d'inclusion | EN |
| Critères de non-inclusion | Vessie neurologique, anomalie majeure du tractus urinaire, fibrose cystique, rhinite allergique, surdité sévère ou difficultés sévères d'apprentissage, infection urinaire dans les 2 semaines précédentes, traitement par salbutamol. |
| Sévérité de l'EN | Au maximum 6 nuits sèches par semaine |
| Informations sur les antécédents thérapeutiques | Antécédents de traitement par alarme : A + D : 16/A : 13 |
| Nécessité de payer pour être traité | ND |
| Nombre de participants par groupe | N = 71. A + D : 36 – A : 35 |
| Sex-ratio | A + D : 25 garçons – 11 filles / A : 23 garçons – 12 filles |
| Âge | 6 à 15 ans. A + D : 10 / A : 9.7 |

Bradbury et Meadow, Royaume-Uni, 1995 (51) (suite)

| | |
|--|--|
| Autres variables concernant le patient | <p>Problèmes familiaux : A + D : 14 / A : 11 Score de Rutter A2 > 17 : A + D : 8 / A : 6 Problèmes de commodités : A + D : 0 / A : 0 Antécédents de traitement par alarme : A + D : 16 / A : 13 Énurésie diurne : A + D : 2 / A : 2 Énurésie primaire : A + D : 30 / A : 30 Énurésie secondaire : A + D : 6 / A : 5</p> |
| Comparabilité initiale des groupes de traitement | Oui : pas de différence significative concernant les facteurs pronostiques précédemment cités ($\chi^2 < 0,3$, $p > 0,6$) |
| Critères recueillis à la base | Nombre de nuits sèches par semaine |
| Critères recueillis durant le traitement | Nombre de nuits sèches par semaine Nombre de succès Temps nécessaire pour obtenir un succès thérapeutique |
| Moment de recueil des informations (jour, nuit ?) | Jour au moyen d'un calendrier de recueil du nombre de nuits sèches et de nuits humides. |
| Qui enregistre les événements ? | Enfants |
| Durée de suivi | 6 mois |
| Nombre de perdus de vue | N = 9 (A + D : 3 - A : 2) - dans tous les cas : non-présentation aux rendez-vous. |
| Analyse en intention de traiter ? | Pas clair |
| Nombre de participants suivis | N = 66. A + D : 33 - A : 33 |
| Type d'analyses statistiques utilisées | Test de Qui-2 : comparaison des facteurs pronostiques et du nombre de succès entre les groupes. Test t : comparaison du nombre moyen de nuits sèches entre le début et la fin du traitement. |
| Calcul de puissance statistique <i>a priori</i> | Non |
| Critère(s) de jugement | Nombre de nuits sèches par semaine Nombre de succès |
| Définition des critères de jugement | Oui Succès : 4 semaines sèches de manière continue Rechute : plus de 2 nuits humides en 2 semaines après avoir été sec pendant 4 semaines consécutives. Absents : non-présentation à 2 rendez-vous consécutifs, après un rendez-vous initial honoré. Arrêt de traitement : traitement discontinu en accord avec les parents, l'enfant et le médecin. |
| Efficacité objective | |
| Résultats avant traitement | Nombre de nuits sèches par semaine : A + D : 2,3 / A : 2,3 |
| p | |
| Efficacité en fin du traitement | Nombre de nuits sèches par semaine : A + D : 6,1 [5,6-6,7] / A : 4,8 [4,0-5,6] $p < 0,01$ succès A + D : 27 / A : 16 $\chi^2 = 8,02$ $p < 0,005$ Temps nécessaire à l'obtention d'une guérison : 9 semaines dans les 2 groupes Efficacité étudiée dans 2 sous-groupes de patients (énurésie sévère (au maximum 2 nuits sèches par semaine) et troubles comportementaux ou problèmes familiaux ou les 2). |
| Taux de rechutes | ND |
| Efficacité subjective (qualité de vie, préférences du patient) | ND |

Bradbury et Meadow, Royaume-Uni, 1995 (51) (suite)

| | |
|--|---|
| Effets indésirables | Aucun effet indésirable concernant la D. Pas d'info sur les effets indésirables liés à l'A. |
| Observance des patients | ND |
| Coûts des interventions | ND |
| Information sur le rapport coût-efficacité | ND |
| Conclusions des auteurs | L'association A + D augmente le nombre de nuits sèches par semaine obtenu à la fin du traitement ainsi que le nombre de succès thérapeutiques, par rapport au traitement par A seule. |

Leebeek-Groenewegen *et al.*, Hollande, 2001 (52)

| | |
|--|--|
| Auteur | Leebeek-Groenewegen <i>et al.</i> |
| Année | 2001 |
| Pays d'origine | Hollande |
| Type d'article | Article thérapeutique |
| Intervention dans chaque groupe | Alarme + Desmopressine/Alarme + placebo |
| Réalisation d'un examen médical | Oui |
| Appréciation de la fréquence de l'EN avant intervention | Oui : nombre moyen de nuits humides par semaine |
| Appréciation du ou des critères de jugement | Oui : nombre de nuits humides par semaine, taux de succès, taux de guérison |
| Existence d'un groupe contrôle | Oui |
| Randomisation – modalités d'allocation des traitements | Étude prospective contrôlée randomisée en double-aveugle |
| Présentation de l'objectif de l'étude | Évaluation de la supériorité d'un traitement combiné par alarme et desmopressine par rapport à un traitement par alarme seule dans le traitement de l'EN |
| Type d'intervention thérapeutique (pharmacologique – comportemental) | Pharmacologique/comportemental |
| Détails des interventions pour chaque groupe | A + D (40 µg le soir) durant 3 semaines puis A + D (20 µg le soir) durant 3 semaines puis A seule durant 3 semaines A + P durant 6 semaines puis A seule pendant 3 semaines. |
| Durée de traitement | 9 semaines |
| Lieu de réalisation de l'étude (domicile – institution) | Domicile |
| Description du suivi de l'étude (guidance) | Visite 1 : début de traitement Visite 2 : après les 3 premières semaines de traitement Visite 3 : 2 semaines plus tard Visite 4 : 1 semaine après la visite 3 Visite 5 : 2 semaines après l'arrêt du traitement Visite 6 : 6 mois après l'arrêt du traitement |
| Modalités de recrutement des patients | Population issue de 2 hôpitaux spécialisés dans la prise en charge de l'énurésie. |
| Critères d'inclusion | EN primaire non compliquée |
| Critères de non-inclusion | Traitement anti-énurésie dans les 2 semaines précédant l'étude, énurésie diurne et/ou pollakiurie, utilisation de médicaments interagissant avec la desmopressine, pathologie sous-jacente cardio-vasculaire, hépatique, urologique ou psychiatrique, motivation insuffisante pour l'utilisation d'un système d'A. |
| Sévérité de l'EN | Au moins 3 nuits humides par semaine |
| Informations sur les antécédents thérapeutiques | |
| Nécessité de payer pour être traité | ND |
| Nombre de participants par groupe | N = 93. A + D : 47 – A + P : 46 |
| Sex-ratio | Garçon/fille: A + D : 31/16 ; A + P : 30/16 |
| Âge | 6 à 14 ans. Moyenne : A + D : 9,0 ± 2,5 ; A + P : 8,0 ± 1,8 |
| Autres variables concernant le patient | ND |
| Comparabilité initiale des groupes de traitement | Oui (étude randomisée) |
| Critères recueillis à la base | Nombre de nuits humides par semaine |

Leebeek-Groenwegen et al., Hollande, 2001 (52) (suite)

| | |
|---|---|
| Critères recueillis durant le traitement | Nombre de nuits humides par semaine, taux de succès, taux de guérison |
| Moment de recueil des informations (jour, nuit ?) | Jour au moyen d'un calendrier de recueil du nombre de nuits sèches et de nuits humides |
| Qui enregistre les événements ? | Enfants |
| Durée de suivi | 6 mois |
| Nombre de perdus de vue | A + D : 6 – A + P : 9 |
| Analyse en intention de traiter ? | Perdus de vue pris en compte dans l'analyse et considérés comme des échecs |
| Nombre de participants suivis | N = 88. A + D : 41 – A + P : 37 |
| Type d'analyses statistiques utilisées | Test t de Student : évaluation de la différence dans la réduction moyenne du nombre de nuits humides par semaine entre les 2 groupes de traitement Test de Fisher : évaluation de la différence entre les taux de succès et de guérison entre les 2 groupes, 2 semaines et 6 mois après la fin du traitement |
| Calcul de puissance statistique <i>a priori</i> | Calcul de l'effectif nécessaire afin de mettre en évidence une différence d'une nuit humide en moyenne entre les 2 groupes de traitement 2 semaines après la fin du traitement |
| Critère(s) de jugement | Nombre de nuits humides par semaine Taux de succès Taux de guérison |
| Définition des critères de jugement | Oui succès : réduction d'au moins 90 % du nombre de nuits humides par semaine par rapport à l'état basal guérison : réduction d'au moins 50 % du nombre de nuits humides par semaine par rapport à l'état basal |
| Efficacité objective (continence) Résultats avant traitement | Nombre moyen de nuits humides par semaine : A + D : 6,14 – A + P : 6,12 p = NS |
| Efficacité durant le traitement | 3 semaines après le début du traitement : Nombre de nuits humides par semaine : A + D : 2,93 – A + P : 3,86 p = 0,014 (seule période de traitement où la différence est statistiquement significative) autres visites prévues par le protocole : différence non statistiquement significative |
| Efficacité 2 semaines après la fin du traitement | Taux de succès (% incluant les patients guéris) : A + D : 59,6 – A + P : 56,5 p = ND |
| Efficacité 6 mois après la fin du traitement | Taux de guérison : A + D : 31,9 – A + P : 39,1 p = ND Taux de succès (% incluant les patients guéris) : A + D : 53,2 – A + P : 54,3 p = ND |
| Taux de rechutes | ND |
| Efficacité subjective (qualité de vie, préférences du patient) | ND |
| Effets indésirables | Aucun effet indésirable dans les 2 groupes |

Leebeek-Groenwegen et *al.*, Hollande, 2001 (52) (suite)

| | |
|--|---|
| Observance des patients | ND |
| Coûts des interventions | ND |
| Information sur le rapport coût- efficacité | ND |
| Conclusions des auteurs | L'association A + D permet d'obtenir une réduction significative du nombre de nuits humides après 3 semaines de traitement en comparaison au traitement par A seule. Cette association ne permet d'obtenir un effet positif du traitement qu'après 6 mois de suivi. |

ANNEXE 5. MINIRIN SPRAY 0.01 MG/0.1 ML SOLUTION ENDONASALE

Notice de la BIAM, Banque de Données Automatisée sur les Médicaments (88)

Introduction dans BIAM : 18/2/1992

Dernière mise à jour : 19/4/1999

IDENTIFICATION DE LA SPÉCIALITÉ

Forme : solution endonasale

État : commercialisé

Laboratoire : FERRING

Produit(s) : MINIRIN

Événements :

- octroi d'AMM 8/2/1988
- publication au JO de l'AMM 3/6/1988
- mise sur le marché 15/1/1989

Présentation et Conditionnement :

Numéro AMM : 330550-4

1 flacon(s) pulvérisateur(s) 3,50 ml verre brun

Événements :

inscription SS 4/9/1988

agrément collectivités 6/9/1988

Lieu de délivrance : officine et hôpitaux

État actuel : commercialisé

Matériel de dosage : valve doseuse 25

Matériel complémentaire : 1 embout nasal

Conservation (dans son conditionnement) : 24 mois

Conserver à température < 25 degrés

Régime : liste II

Réglementation des prix :

remboursé à 65 %

Prix Pharmacien HT : 117.88 F

Prix public TTC : 142.80 F

TVA : 2,10 %

COMPOSITION

Expression de la composition : exprimé pour un volume d'1 ml

Principes actifs

DESMOPRESSINE ACETATE 0,10 mg

Quantité correspondant à 0,089 mg de desmopressine base

Principes non actifs

CHLORURE DE SODIUM excipient

CITRIQUE ACIDE excipient

PHOSPHATE DISODIQUE conservateur (excipient)

CHLORURE DE BENZALKONIUM conservateur (excipient)

EAU PURIFIÉE excipient

PROPRIÉTÉS THÉRAPEUTIQUES

Hormone posthypophysaire (vasopressine et analogue) (*principale*)

Bibliographie : Classe ATC : H01B-A02.

La desmopressine (DDAVP) est un analogue de l'hormone antidiurétique naturelle, la vasopressine.

Les modifications de la structure naturelle :

- désamination de l'hémicystine N terminale.
- remplacement de la 8 L-arginine par la D-arginine.

ont permis d'augmenter l'activité antidiurétique, tout en réduisant l'activité vasopressive.

En effet, la desmopressine se comporte comme un agoniste sélectif des récepteurs V2 de la vasopressine, situés principalement sur les cellules des tubes collecteurs du rein.

Elles ont également entraîné un allongement important de la très courte demi-vie de la vasopressine, avec pour conséquence le fait que la desmopressine peut n'être administrée qu'une ou deux fois par jour, la durée d'action d'une prise oscillant le plus souvent entre 10 et 18 heures.

En effet, la réduction de la diurèse est manifeste 15 à 30 minutes après la prise ; elle est maximale au bout de 5 heures et dure en moyenne 11 à 12 heures.

PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES

Absorption : la biodisponibilité de la desmopressine est d'environ 10 % par la voie nasale.

Distribution : après une pulvérisation endonasale de 0,2 ml, la desmopressine est détectée dans le plasma dès la 15^e minute, sa concentration maximale est obtenue au bout d'environ une heure.

Élimination : la demi-vie d'élimination est d'environ 4 heures.

Le mode d'administration par voie endonasale est sûr, facile, précis, acceptable par les malades, même par les jeunes enfants.

La bonne tolérance locale et générale permet un traitement continu, indispensable aux malades souffrant d'un diabète insipide central.

INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

- traitement du diabète insipide d'origine centrale pitresso-sensible
- traitement symptomatique de courte durée (3mois) de l'énurésie nocturne de l'enfant au dessus de 5 ans après élimination d'une pathologie organique sous-jacente
- étude du pouvoir de concentration du rein

EFFETS SECONDAIRES

- céphalée (*rare*)
condition(s) favorisante(s) : forte dose
- bouffée vasomotrice (*rare*)
condition(s) favorisante(s) : forte dose
- crampe abdominale (*rare*)
condition(s) favorisante(s) : forte dose

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Mise en garde

préparation pour administration endonasale seulement. ajuster la posologie particulièrement chez les jeunes enfants et les personnes âgées pour éviter le risque d'intoxication par l'eau ou d'hyponatrémie.

Conditions d'utilisation du produit.

Il est recommandé de respecter un intervalle de 12 heures entre chaque prise.

Insuffisance coronarienne

À fortes doses la desmopressine peut parfois provoquer une légère élévation de la pression artérielle, qui disparaît avec la diminution de la posologie. Chez les patients présentant une insuffisance coronarienne, il convient d'ajuster ou de diminuer la posologie, si nécessaire, bien que la desmopressine ne présente qu'une activité vasopressive extrêmement faible.

Hypertension artérielle

À fortes doses la desmopressine peut parfois provoquer une légère élévation de la pression artérielle, qui disparaît avec la diminution de la posologie. Chez les patients présentant une hypertension artérielle, il convient d'ajuster ou de diminuer la posologie, si nécessaire, bien que la desmopressine ne présente qu'une activité vasopressive extrêmement faible.

Intoxication hydrique

Afin de prévenir tout risque d'intoxication par l'eau, il est également recommandé :

- en cas d'insuffisance corticotrope : de la corriger avant le début du traitement et pendant toute sa durée ;

- dans l'énurésie nocturne de l'enfant : de ne pas boire après l'administration du produit, le soir au coucher ;
- pour l'étude du pouvoir de concentration du rein : de contrôler étroitement le poids et les apports liquidiens des sujets soumis à l'étude surtout chez les enfants de moins de 2 ans.

L'épreuve doit être réalisée en milieu hospitalier.

De plus la desmopressine doit être administrée avec prudence chez les enfants atteints de potomanie ou de mucoviscidose.

Grossesse

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites chez deux espèces.

En clinique, l'utilisation de la desmopressine sur des effectifs limités n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.

En conséquence, l'utilisation de la desmopressine ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

Allaitement

La desmopressine passe dans le lait maternel ; cependant l'absorption gastro-intestinale chez l'enfant est très improbable.

Contre-indications

Hypersensibilité à l'un des constituants

Surdosage

Traitement : en cas de surdosage se traduisant par une hémodilution et une intoxication par l'eau avec hyponatrémie, réduire la posologie ou la fréquence d'administration et si nécessaire, arrêter le traitement selon l'intensité des effets indésirables.

Aucun antidote de la desmopressine n'est connu.

En cas de rétention hydrique importante, un salidiurétique tel que le furosémide peut induire une diurèse.

Voie d'administration : nasale

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Posologie usuelle : la quantité minimale délivrée par le spray est de 0,1 ml. Il convient donc, pour toute posologie inférieure, d'utiliser le Minirin rhinyle.

A - Dans le traitement du diabète insipide pitresso-sensible, la posologie doit être ajustée individuellement.

Les posologies usuelles sont :

- chez l'adulte : zéro un millilitre à zéro deux millilitre (0,1 à 0,2 ml) (dix à vingt microgrammes). Dans certains cas de déficits partiels une dose de cinq microgrammes (soit 0,05 ml) peut être suffisante. Dans ces cas, il convient d'utiliser Minirin rhinyle ;
- chez l'enfant : cinq à dix microgrammes (soit 0,05 à 0,1 ml) en administration intra-nasale, une ou deux fois par jour.

B - Dans l'énurésie nocturne de l'enfant :

- La posologie est comprise entre zéro un millilitre et zéro quatre millilitre (0,1 à 0,4 ml) (soit dix à quarante microgrammes) en une prise vespérale unique. La dose d'attaque usuelle est de zéro deux millilitre (soit vingt microgrammes) une heure avant le coucher. La posologie est individualisée en fonction des résultats des premiers jours ;
- Le traitement peut être soit continu (jusqu'à trois mois), soit intermittent au moment où la rechute se produit, en association éventuellement avec des méthodes de rééducation.

C - Dans l'étude du pouvoir de concentration du rein :

- zéro millilitre un (0,1 ml) (dix microgrammes) si le poids est inférieur à dix kilos ;
- zéro millilitre deux (0,2 ml) (vingt microgrammes) si le poids est compris entre dix et trente kilos ;
- zéro millilitre trois (0,3 ml) (trente microgrammes) si le poids est compris entre trente et cinquante kilos ;
- zéro millilitre quatre (0,4ml) (quarante microgrammes) si le poids est supérieur à cinquante kilos.

Mode d'emploi : en cas de rhinite, il est nécessaire de se moucher avant toute pulvérisation, pour éviter une perte de produit.

1. enlever l'embout protecteur.
2. amorcer la pompe avec quatre ou cinq pressions.
3. dès qu'elle est amorcée, la pompe délivre une quantité de dix microgrammes, chaque fois qu'une pression est exercée.
4. placer l'embout dans une narine et presser une fois.
5. replacer le capuchon après emploi.

Si le spray n'a pas été utilisé pendant 24 heures, il sera nécessaire de réamorcer la pompe en la pressant 2 ou 3 fois.

ANNEXE 6. AVIS DE LA COMMISSION DE TRANSPARENCE MINIRIN COMPRIMÉ

Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS)
Avis de la Commission de transparence (89)
30 mai 2001

MINIRIN 0, 1 mg, comprimé boîte de 15 et 90
MINIRIN 0, 2 mg, comprimé boîte de 15 et 90

Desmopressine

Laboratoires FERRING

Liste II

Date de l'AMM : 21 décembre 1988 modifiée le 24/11/2000

Inscrit Sécurité Sociale et Collectivités

Motif de la demande : extension d'indication au « traitement symptomatique de l'énurésie nocturne chez le sujet âgé de plus de 6 ans et après élimination d'une pathologie organique sous-jacente ; la durée d'utilisation est limitée à 6 mois ».

CARACTÉRISTIQUES DU MÉDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE À PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Principe actif : desmopressine

Propriétés pharmacodynamiques :

La desmopressine est un analogue structural de l'hormone antidiurétique naturelle, l'arginine vasopressine.

Propriétés pharmacocinétiques :

La concentration plasmatique maximale est atteinte environ 1 heure après l'administration de MINIRIN, quelle que soit la dose ingérée : elle est de l'ordre de 10 pg/ml pour le dosage à 0,1 mg et 30 pg/ml pour le dosage à 0,2mg, avec des variations très importantes selon les individus. La demi-vie plasmatique est de l'ordre de 2 à 3 heures.

La biodisponibilité relative de la voie orale par rapport à la voie endonasale est d'environ 5 %.

Indications thérapeutiques :

Traitement du diabète insipide d'origine centrale pitresso-sensible.

Nouvelle indication :

Traitement symptomatique de l'énurésie nocturne chez le sujet âgé de plus de 6 ans et après élimination d'une pathologie organique sous-jacente ; la durée d'utilisation est limitée à 6 mois.

Posologie :

La posologie doit être adaptée à chaque patient.

Dans l'énurésie nocturne isolée : la posologie journalière peut débuter par une dose de 0,2 mg par jour, puis augmenter progressivement jusqu'à 0,6 mg.

Le traitement doit être pris en une prise unique, le soir.

MÉDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

Classement dans la classification ATC (2000)

H : Hormones systémiques sauf sexuelles

01 : Hormones hypophysaires, hypothalamiques et analogues

B : Hormones de la posthypophyse

A : Vasopressine et analogues

Classement dans la nomenclature ACP

H : Hormones (sauf sexuelles)

C1 : déficit en hormones antidiurétiques

P1 : Hormones antidiurétiques

Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique de référence, le cas échéant, médicaments à même visée thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus

Dans l'indication d'énurésie, médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique :

- MINIRIN 0,1mg/ml solution pour administration intranasale, flacon;
- MINIRIN SPRAY 10µg/dose, solution endonasale, en flacon pulvérisateur ;

Médicaments à même visée thérapeutique :

- spécialités à base d'oxybutynine (DITROPAN et spécialités génériques) ;
- URISPAS (flavoxate) ;
- certains antidépresseurs tricycliques à base de : clomipramine, imipramine et amitryptiline.

CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE TRANSPARENCE

Analyse des essais cliniques sur le médicament et données comparatives

L'efficacité et les effets indésirables de la desmopressine en comprimé ont été évalués par rapport aux formes nasales et par rapport à un placebo.

Les patients étaient principalement des enfants et adolescents de 5 à 17 ans. La durée d'évaluation a été de 6 semaines à 6 mois, avec des posologies de 200 à 600 µg/jour.

Effacité : l'efficacité de la forme comprimé est comparable à celle de la voie nasale. Comme pour la voie nasale, environ 20 à 30 % des patients traités par la forme comprimé sont non répondeurs à la desmopressine.

Effets indésirables : les effets indésirables observés au cours des études cliniques sont mineurs : céphalées, insomnie, nausées, vomissements.

Service médical rendu

L'affection concernée par cette spécialité se caractérise par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité/sécurité de cette spécialité dans cette indication est important.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses à cette spécialité.

Le niveau de Service Médical Rendu de MINIRIN comprimé est important.

Amélioration du service médical rendu

MINIRIN comprimé n'apporte pas d'Amélioration du Service Médical Rendu par rapport aux formes nasales.

Stratégie thérapeutique recommandée

L'utilisation du MINIRIN se fera dans le cadre d'une prise en charge globale de l'énurésie (comportementale et psychologique notamment) chez l'enfant.

Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription de MINIRIN 0,1 mg et 0,2 mg comprimé sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension d'indication de l'AMM.

Conditionnement

Le conditionnement en boîte de 15 est adapté à un usage transitoire.

Le conditionnement en boîte de 90 est adapté à un traitement de longue durée.

Taux de remboursement : 65 %.

ANNEXE 7. CRITÈRES DE SÉLECTION DES ÉTUDES ÉCONOMIQUES

CARACTÉRISTIQUES DE L'ÉVALUATION ÉCONOMIQUE EN SANTÉ

L'analyse économique se définit comme l'analyse comparative d'options possibles, sur la base de leurs coûts comme de leurs conséquences. L'analyse critique de la littérature permet de distinguer différentes situations regroupées dans une matrice à 6 cases.

Les caractéristiques de l'évaluation en santé

| | | | |
|--|--|---|---|
| Y a-t-il une comparaison de deux options ou plus ? | | <i>Étudie-t-on à la fois les coûts et les conséquences des options envisagées ?</i> | |
| | | NON | |
| | | Examen des conséquences seules | Examen des coûts seuls |
| | NON | <i>1A Évaluation partielle 1B</i> | |
| | | Description des résultats | Description des coûts |
| | OUI | <i>3A Évaluation partielle 3B</i> | |
| | Évaluation de l'efficacité pratique ou de l'efficacité théorique | Analyse des coûts | <i>4 Évaluation économique globale</i> |
| | | | Analyse de minimisation des coûts Analyse coût-efficacité Analyse coût-utilité Analyse coût-bénéfice |

D'après Drummond et al., 1998 (45)

Pour être valides, les études économiques analysées doivent répondre à certaines caractéristiques (détaillées page suivante) :

- la question posée doit préciser les options comparées ainsi que le point de vue à partir duquel la comparaison est envisagée ;
- les options concurrentes doivent être décrites de façon exhaustive ;
- l'évaluation économique doit être menée lorsque l'efficacité des techniques en concurrence est prouvée ;
- l'ensemble des coûts et conséquences pertinents doit être identifié à partir du point de vue adopté et de la description de l'option choisie ;
- les sources et méthodes d'évaluation des coûts doivent être précisées.

APPRÉCIATION DE LA QUALITÉ D'UNE ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

D'après Drummond et *al.*, 1998 (45)

| | OUI | NON |
|--|-----|-----|
| 1. A-T-ON POSÉ UNE QUESTION PRÉCISE À LAQUELLE ON PUISSE RÉPONDRE ? | | |
| - L'étude a-t-elle pris en compte à la fois les coûts et les résultats des stratégies ? | | |
| - L'étude compare-t-elle différentes options ? | | |
| - Un point de vue précis a-t-il été adopté et l'étude se place-t-elle dans un contexte décisionnel particulier ? | | |
| 2. LES OPTIONS CONCURRENTES ONT-ELLES ÉTÉ DÉCRITES DE FAÇON EXHAUSTIVE ? | | |
| - Des options importantes ont-elles été omises ? | | |
| - Une option "ne rien faire" a-t-elle été (devrait-elle être) envisagée ? | | |
| 3. L'EFFICACITÉ DES STRATÉGIES A-T-ELLE ÉTÉ ÉTABLIE ? | | |
| - S'est-on appuyé sur un essai clinique randomisé et contrôlé ? | | |
| - L'efficacité a-t-elle été établie par une synthèse d'études cliniques ? | | |
| - A-t-on utilisé des données d'observation ou des hypothèses pour établir l'efficacité ? | | |
| 4. LES COÛTS ET LES CONSÉQUENCES LES PLUS IMPORTANTS DE CHAQUE OPTION ONT-ILS ÉTÉ IDENTIFIÉS ? | | |
| - Le domaine d'investigation était-il assez large compte tenu de la question posée ? | | |
| - A-t-on examiné les différents points de vue pertinents ? | | |
| - Les coûts en capital, de même que les coûts d'exploitation ont-ils été inclus ? | | |
| 5. LES COÛTS ET LES CONSÉQUENCES ONT-ILS ÉTÉ MESURÉS CORRECTEMENT, EN UNITÉS PHYSIQUES APPROPRIÉES ? | | |
| - Tous les items identifiés ont-ils été mesurés ? Lorsqu'un item a été écarté, pouvait-on le considérer comme négligeable ? | | |
| - Y'avait-il des circonstances particulières qui rendaient le calcul difficile ? En a-t-on correctement tenu compte ? | | |
| 6. LES COÛTS ET LES CONSÉQUENCES ONT-ILS ÉTÉ ÉVALUÉS DE FAÇON PERTINENTE ? | | |
| - Les sources d'information ont-elles été clairement identifiées ? | | |
| - Les prix de marché ont-ils été utilisés pour mesurer des gains ou des pertes de ressources ? | | |
| - L'évaluation des conséquences a-t-elle été bien adaptée à la question posée ? | | |
| 7. LES COÛTS ET LES CONSÉQUENCES ONT-ILS ÉTÉ AJUSTÉS EN FONCTION DU TEMPS ? | | |
| - Les coûts et les conséquences futurs ont-ils été actualisés ? | | |
| - A-t-on justifié le choix du taux d'actualisation ? | | |
| 8. UNE ANALYSE DIFFÉRENTIELLE DES COÛTS ET DES CONSÉQUENCES DES OPTIONS CONCURRENTES A-T-ELLE ÉTÉ RÉALISÉE ? | | |
| - Les coûts supplémentaires engendrés par une option par rapport à une autre ont-ils été comparés à ses effets, bénéfiques ou utilités supplémentaires ? | | |
| | OUI | NON |

9. A-T-ON TENU COMPTE DE L'INCERTITUDE DANS L'ESTIMATION DES COÛTS ET DES CONSÉQUENCES ?

- Si les données sur les coûts et les conséquences étaient stochastiques, a-t-on réalisé des analyses statistiques adaptées ?
- Si on a procédé à une analyse de sensibilité, at-on justifié les intervalles de valeurs ?
- Quelle est la sensibilité des résultats de l'étude aux variations des paramètres ?

10. LA PRÉSENTATION ET LA DISCUSSION DES RÉSULTATS DE L'ÉTUDE RECOUVRENT-ELLES TOUTES LES PRÉOCCUPATIONS DES UTILISATEURS ?

- Les conclusions de l'étude sont-elles fondées sur un quelconque indicateur de synthèse (un ratio coût-efficacité par exemple) ? Dans ce cas, l'a-t-on interprété de façon intelligente ?
 - Les résultats ont-ils été comparés à ceux d'autres études sur le même sujet ? Dans ce cas, s'est-on préoccupé des différences méthodologiques possibles ?
 - L'étude at-elle abordé la question de la généralisation des résultats, pour d'autres contextes ou d'autres groupes de patients/patientes ?
 - L'étude at-elle évoqué ou pris en compte d'autres facteurs importants relatifs à la décision considérée (les questions d'ordre éthique par exemple) ?
 - L'étude at-elle abordé les problèmes posés par la mise en œuvre de la stratégie choisie, compte tenu des contraintes financières ou autres, et s'est-on demandé si les ressources éventuellement dégagées pourraient être réaffectées à d'autres stratégies dignes d'intérêt ?
-

ANNEXE 8. DÉTAILS DES ÉTUDES ÉCONOMIQUES ANALYSÉES

Gouda et *al.*, France, 1995 (53)

| Type d'informations | Caractéristiques et commentaires |
|---|---|
| Type d'étude | Étude prospective, analyse de coût descriptive. |
| Perspectives retenues | La perspective n'était pas précisée. Elle différait selon le type de coûts considéré. |
| Options concurrentes | Mise en parallèle des différents troubles mictionnels rencontrés. Les traitements considérés étaient l'utilisation de desmopressine, d'alarme anti-énurésie ou la thérapie comportementale mais pas de comparaison des traitements entre eux. |
| Critère d'efficacité | Aucun. |
| Population cible | Enfants âgés de 6 à 16 ans ayant consulté entre le 1 ^{er} mars et le 1 ^{er} juillet 1994. Les diagnostics retenus sont divers : l'énurésie nocturne isolée représentait 31 % des cas (15/48). |
| Quantification des coûts et des conséquences | L'évaluation du coût portait sur les dépenses antérieures à la consultation, auxquelles s'ajoutaient celles occasionnées pendant la durée de l'étude. <ul style="list-style-type: none">• Les dépenses antérieures au traitement ont été évaluées sur la base du carnet de santé, sur les anciennes ordonnances, sur les courriers du médecin traitant et sur les propos des parents.• Les dépenses occasionnées pendant l'étude ont été déterminées à partir des prescriptions établies à la suite des consultations : coût des consultations (fonction du nombre de consultations et de la catégorie du praticien, sécurité sociale 1994) ; coût des traitements (fonction de leur nature) ; examen de laboratoire et d'imagerie (service économique de l'hôpital et médecin conseil de la sécurité sociale) ; dépenses annexes. Pas de quantification des conséquences cliniques. |
| Horizon temporel | Coûts évalués sur une période de 4 mois (correspondant à la durée de suivi des patients) puis annualisés ; les traitements administrés étaient prescrits à l'issue de la première consultation et poursuivis sans précision de durée. |

1. A-t-on posé une question précise à laquelle on puisse répondre ?
La question posée dans cette étude était : «combien coûte la prise en charge d'un enfant âgé de 6 à 16 ans selon qu'il est atteint d'énurésie nocturne isolée, d'instabilité vésicale ou d'autres troubles ? »
2. Les options concurrentes sont-elles décrites de façon exhaustive ?
Pas de mise en perspective des alternatives de traitement.
3. L'efficacité des stratégies a-t-elle été établie ?
Aucun critère d'efficacité n'a été retenu.
4. Les coûts et les conséquences les plus importants de chaque option ont-ils été identifiés ?
Pas de mise en perspective des coûts et des conséquences des traitements.
5. Les sources et méthodes d'évaluation des coûts sont-elles précisées ?
Les différents types de coûts étaient précisément définis et leur nature et origine, clairement déterminées.

6. Limites ?

- cette étude a déterminé les coûts engendrés par la prise en charge des troubles mictionnels divers (énurésie nocturne isolée, n = 15 ; instabilité vésicale, n = 22 ; autres troubles complexes, n = 11) sans être uniquement centrée sur l'énurésie nocturne isolée ;
- l'effectif concerné dans cette étude était restreint (n = 15) ;
 - l'objectif de cette étude était «d'évaluer le coût financier occasionné par les troubles mictionnels d'enfants pris en charge dans le cadre d'une consultation hospitalière ». On peut se demander si ce type de recrutement est le plus fréquent en France ;
 - les auteurs ne considéraient plus le coût des couches après 6 ans, car ils préconisaient leur suppression à partir de cet âge ;
 - le tiers (5/15) des enfants inclus dans cette étude étaient vus lors d'une première consultation, ce qui limitait les dépenses liées à l'éventuelle existence de consultations multiples ;
 - pas de perspective unique mais de multiples points de vue ;
 - pas de comparaison entre stratégies thérapeutiques ;
 - les effets des traitements n'étaient pas discutés.

7. Prise en compte d'éléments de qualité de vie ou socio-psychologiques ?

Selon l'avis des auteurs de cette étude (non argumentée par des données chiffrées), l'énurésie nocturne isolée limitait la vie collective de l'enfant et pouvait influencer négativement sur sa personnalité. Les parents, préoccupés par de nombreux problèmes matériels (odeurs, couches, lessives) et soucieux du devenir à long terme, deviendraient également anxieux. La disparition de l'énurésie améliorerait le comportement de l'enfant et l'estime qu'il a de lui-même.

8. Résultats principaux de l'étude

Étude de l'aspect financier, volontiers sous-estimé, de la prise en charge des troubles mictionnels.

Les dépenses annexes représentaient une part importante du coût global. Parmi ces dépenses annexes, le montant représenté par les transports liés aux consultations spécialisées était élevé. L'achat des couches et des lessives représentait également une part importante de ces dépenses.

En absence de traitement de l'énurésie, les dépenses liées à l'achat des couches et des lessives dépassaient selon les auteurs les éventuelles dépenses d'un traitement quel qu'il soit (non argumenté objectivement).

Cette analyse n'était pas une étude comparative de l'alarme versus les autres traitements mais un descriptif des coûts du traitement des patients atteints de troubles mictionnels divers. L'analyse était prospective, descriptive et informative mais sans valeur méthodologique.

Nørgaard et Andersen, Danemark, 1994 (54)

| Type d'informations | Caractéristiques et commentaires |
|---|--|
| Type d'étude | Analyse de coûts réels. Étude danoise prospective. |
| Perspectives retenues | Une perspective individuelle (coût restant à la charge de la famille) a été analysée. |
| Options concurrentes | Mise en parallèle de 2 familles types : l'une avec un enfant énurétique, l'autre, sans. Les traitements considérés étaient la desmopressine, l'utilisation d'alarme anti-énurésie, la thérapie comportementale « <i>dry bed training</i> » ou l'absence de traitement (utilisation de couches par défaut) mais aucune comparaison des traitements entre eux n'a été effectuée. |
| Critère d'efficacité | Aucun critère d'efficacité n'a été retenu. |
| Population cible | Pas de précision donnée. |
| Quantification des coûts et des conséquences | Coûts des différents traitements fondés sur les prix danois. La prise en charge financière d'un traitement par le système de santé danois était conditionnée par un plafond de 2 400 DKK. |
| Horizon temporel | Aucune précision sur la durée d'administration des traitements ni le moment auquel l'évaluation des coûts n'a été donnée. |

1. A-t-on posé une question précise à laquelle on puisse répondre ?
La question posée était celle de la charge financière supportée par 2 familles « virtuelles » : l'une avec un enfant énurétique, l'autre sans.
2. Les options concurrentes sont-elles décrites de façon exhaustive ?
Les 4 options prises en considération dans cette analyse étaient : l'absence de traitement, une thérapie comportementale (utilisation d'alarmes), l'utilisation de couches ou un traitement médicamenteux (desmopressine). Ces traitements étaient cités mais non détaillés : seule la durée du traitement par desmopressine était précisée (1 an) ; le mode d'administration des traitements, la population cible, leur efficacité respective n'étaient pas définis.
Les postulats de départ étaient sélectifs : 2 familles « virtuelles » avec un enfant chacune. Dans la famille « sèche », les draps étaient changés tous les 15 jours ; dans la famille avec l'enfant atteint d'énurésie nocturne non traitée, il était supposé que l'enfant dormait sans couche (peu réaliste), mouillait son lit toutes les nuits et que l'ensemble de ses vêtements de nuit était lavé tous les jours.
3. L'efficacité des stratégies a-t-elle été établie ?
Aucune précision n'était donnée sur l'efficacité relative de l'un ou l'autre des traitements.
4. Les coûts et les conséquences les plus importants de chaque option ont-ils été identifiés ?
Les coûts étaient fondés sur des postulats de départ discutables et sur des extrapolations. Prise en compte des coûts réels.
5. Les sources et méthodes d'évaluation des coûts sont-elles précisées ?
Approche de coûts réels. Pas d'évaluation car pas de comparatif entre les différentes modalités de traitement.
6. Limites ?
Cette étude ne prenait pas en compte les coûts indirects supportés par les familles, tels que le temps passé pour les tâches ménagères et pour les consultations médicales. Ils n'incluaient

pas non plus les coûts d'hospitalisation ambulatoire ni les consultations en première intention des patients énurétiques.

Cette étude était centrée sur le système de santé danois. Selon les auteurs, cette limite pouvait être dépassée : en mesurant le poids de l'énurésie nocturne en termes de perte de consommation potentielle, le schéma de cette étude serait comparable entre pays à niveau de vie similaire.

7. Prise en compte d'éléments de qualité de vie ou socio-psychologiques ?

Aucun élément de qualité de vie ou socio-psychologique n'a été pris en considération.

8. Résultats principaux de l'étude

Le traitement le plus coûteux (desmopressine) était dans cette étude remboursé à 75 % par le système de santé danois ; le coût pour la famille était donc de 1600 DKK. Le prix d'un système d'alarme était comparable à celui des couches.

Cette étude démontre que les coûts réels à la charge de la famille étaient quasiment identiques quel que soit le type de traitement choisi.

Cette étude était non comparative. Il s'agissait d'une analyse de coûts réels fondée sur le système de santé danois. Les postulats de départ étaient peu représentatifs d'une situation réelle. Elle présentait un double intérêt : tentative de présentation des résultats (en termes de perte de pouvoir d'achat) facilitant l'extrapolation des données à d'autres pays ; estimation d'une valeur seuil de gravité des symptômes au-delà de laquelle un remboursement des soins paraît justifié.

Pugner et Holmes, Royaume-Uni, 1997 (55)

| Type d'informations | Caractéristiques et commentaires |
|---|--|
| Type d'étude | Analyse de coûts descriptive par pays. Résultats donnés pour 3 pays : la Suède, le Royaume-Uni et l'Allemagne. |
| Perspectives retenues | Perspective collective (système national de santé) et individuelle (famille). |
| Options concurrentes | Différents traitements mis en comparaison : l'alarme, la desmopressine et l'absence de traitement (utilisation de couches par défaut). |
| Critère d'efficacité | Nombre de nuits humides par semaine. |
| Population cible | 19 enfants âgés de 6 à 12 ans et atteints d'énurésie nocturne primaire. Au moment du recrutement, 6 des enfants utilisaient une alarme, 6 étaient traités par desmopressine et 7 ne recevaient aucun traitement ou utilisaient des couches. |
| Quantification des coûts et des conséquences | Fondés sur les ressources consommées, les coûts du traitement d'un enfant énurétique « classique » durant les 12 premiers mois de prise en charge ont été déterminés à partir des données hospitalières, des centres de santé ainsi que sur des sources nationales. Les coûts directs concernaient les dépenses réelles de lavage, de vêtements, de sous-vêtements, de pyjamas ainsi que les coûts de transport pour se rendre aux consultations. Les coûts indirects comprenaient le temps passé en ménage ou consultations, empêchant les personnes s'occupant des enfants de poursuivre d'autres activités. |
| Horizon temporel | Étude fondée sur les 12 premiers mois de traitement à partir de la date de diagnostic du symptôme ; les coûts étaient calculés sur une période de 3 mois, temps de prise en charge considéré approprié à la comparaison des différents traitements : alarme, desmopressine et aucun traitement (utilisation de couches). |

1. A-t-on posé une question précise à laquelle on puisse répondre ?
La question posée était : « quels sont les coûts directs et indirects de la prise en charge d'un enfant énurétique sur une période de 3 mois ainsi que le ressenti de l'enfant face à ce symptôme ? »
2. Les options concurrentes sont-elles décrites de façon exhaustive ?
Les options en concurrence étaient précisées : 6 enfants utilisaient des alarmes anti-énurésie, 6 enfants étaient sous traitement médicamenteux (desmopressine) et 7 ne recevaient aucun traitement (couches par défaut).
3. L'efficacité des stratégies a-t-elle été établie ?
L'efficacité clinique des stratégies n'était pas discutée. Elle était supposée d'emblée (prise en considération de 20 enfants énurétiques ; constat du traitement qu'ils recevaient ; estimation des coûts liés à chacune des stratégies).
4. Les coûts et les conséquences les plus importants de chaque option ont-ils été identifiés ?
Les coûts considérés dans cette étude étaient liés aux dépenses directes des familles telles que le coût des couches, les coûts médicaux, les consultations et le coût des vêtements.
Cette étude donnait des informations sur :
 - l'évaluation des coûts de l'énurésie nocturne pour des enfants sélectionnés (de 6 à 12 ans) dans 5 pays européens et la présentation des résultats pour 3 d'entre eux (Suède, Royaume-Uni, Allemagne) sans qu'aucune précision ne soit donnée sur le choix de ces 3 pays parmi les 5 ;
 - la prise en compte des coûts pour le système de soins et pour les familles (coûts directs et indirects) ;
 - l'étude de l'impact possible de l'énurésie nocturne sur le ressenti de l'enfant.
5. Les sources et méthodes d'évaluation des coûts sont-elles précisées ?

Les données hospitalières des centres de santé et des sources nationales ont été utilisées.

6. Limites ?

La principale limite de cette étude était d'avoir limité la période de comparaison entre traitements à 3 mois, ce qui ne permettait de tirer des conclusions sur le plan économique qu'à court terme, et qui pourrait s'avérer implicitement favorable à la desmopressine. L'apparente différence d'efficacité entre les traitements et par pays était susceptible d'intervenir directement sur les coûts : comment prendre en compte cette différence d'efficacité ?

7. Prise en compte d'éléments de qualité de vie ou socio-psychologiques ?

Oui. Utilisation d'une échelle adaptée de l'EuroQol et du *Self Image Profile* (SIP).

8. Résultats principaux de l'étude

Malgré l'hétérogénéité des 3 pays pris en considération, des traits communs ressortaient sur le mode de prise en charge de l'énurésie nocturne, son impact économique et le ressenti de l'enfant face à ce trouble.

- Les résultats des 3 études de cas suggèraient que l'énurésie nocturne entraînait une charge économique importante pour les familles et potentiellement un vécu difficile pour l'enfant. Les cas dans lesquels l'enfant avait plus de 3 nuits «humides» par semaine étaient ceux qui entraînaient les charges économiques les plus élevées.
- Le traitement de première intention après visite chez un spécialiste était l'alarme anti-énurésie. Ce traitement demandait une motivation importante des familles et de l'enfant énurétique, des charges économiques importantes et une pression continue sur les familles, tant que l'enfant continuait de mouiller son lit durant la période initiale du traitement.
- Le traitement médicamenteux par desmopressine avait un effet immédiat chez les répondants. Il allégeait la contrainte économique des familles en traitant cette catégorie de patients dès le premier jour et en réduisant les ressources utilisées à leur minimum.

9. Discussion

- D'un point de vue économique, les familles pourraient préférer le traitement par desmopressine.

La charge financière pour les familles dépendait de la sévérité de l'énurésie. Par exemple, si un enfant mouillait son lit seulement une fois par semaine, la charge pour la famille était minimale, alors qu'un enfant qui mouillait son lit toutes les nuits entraînait des coûts très importants pour sa famille.

- En termes économiques, ne serait-il pas préférable de prescrire des couches pour les enfants énurétiques ?
Selon les auteurs de l'étude, les couches ne représentent pas vraiment un traitement. Elles ne sont plus tolérées par les enfants dès lors qu'ils ont atteint un âge scolaire et leur utilisation ne peut en rien améliorer l'estime qu'ils ont d'eux mêmes ni leur confiance en eux.
- Une combinaison de l'utilisation de l'alarme et des couches serait-elle à la fois acceptable et coût/efficace ?

Dans certains pays comme la France, l'alarme peut être louée pour une période donnée (par exemple 2 à 3 mois) et est fournie avec des couches. Mais cette possibilité est plus coûteuse.

- Cette étude n'analysait pas « à la charge de qui étaient les traitements ». Certaines composantes du traitement étaient couvertes par le système de soins national ou le système des assurances ; d'autres étaient prises en charge par la famille.

Les résultats de cette étude étaient donnés à court terme. Il s'agissait d'une analyse de coûts descriptive et comparative (alarmes versus traitements médicamenteux, versus absence de traitement).

ANNEXE 9. ÉCHELLES PSYCHOMÉTRIQUES

D'après Butler, 2001 (59) et Longstaffe et *al.*, 2000 (58)

The Piers-Harris Children's Self Concept Scale

L'échelle conceptuelle de la propre estime de l'enfant selon Piers-Harris comprend 80 items, dont les scores sont unidimensionnels. Six domaines ont été identifiés par analyse factorielle : le comportement, l'intellect, l'attitude, l'anxiété, la popularité, la joie.

Ce test est reconnu inapproprié pour les enfants hostiles ou non coopératifs. Des précautions doivent être prises dans l'interprétation des résultats en fonction de l'appartenance ethnique de l'enfant, de la culture de la population dont il est issu.

The Baker Self-Image Questionnaire

Le questionnaire sur l'image de soi de Baker est une échelle en 16 items destinée à mesurer les sentiments pouvant apparaître avec le symptôme d'énurésie.

The Coopersmith Self Esteem Inventory

L'inventaire de l'estime de soi d'après Coopersmith recouvre l'ensemble des perceptions de l'enfant face à ses frères et sœurs, ses parents, le milieu scolaire et ses intérêts personnels. Cet indicateur est essentiellement unidimensionnel.

The Harter Self Perception Profile

Le profil de perception de Harter comprend 36 items concernant 5 domaines : l'attitude, le comportement social, la réussite scolaire, les capacités sportives, le mérite estimé.

Harter's Perceived Competence Scale for Children (PCSC)

Cet instrument fournit l'estimation qu'ont les enfants de leurs propres compétences dans les domaines culturels, sociaux et physiques et de leur propre estime. Une standardisation a été effectuée sur des populations multiples. Pour chaque question, plusieurs choix de descripteurs sont possibles afin d'éviter la tendance à répondre selon les attentes de la société.

The Butler Self Image Profile

Le profil d'image de soi selon Butler invite les enfants à considérer 35 descriptions d'eux-mêmes à travers différents domaines. L'image de soi-même est un concept dérivé de 2 scores liés aux aspects positifs et négatifs que l'enfant a de lui-même.

The Hagglof « I think I am » Inventory

L'inventaire du « je pense que je suis » de Hagglof, développé en Suède, existe en 2 versions : l'une pour les individus jeunes (32 items), l'autre pour les individus plus âgés. Ces 2 versions exploitent des domaines liés à l'image corporelle, à la santé mentale, aux relations avec les parents ou avec les autres, à l'adresse. Les scores ainsi déterminés sont regroupés en un score total.

Achenbach Child Behavior Checklist (CBCL)

Cette liste est complétée par les parents des enfants énurétiques. Elle a été désignée pour donner dans un score au format standardisé, les aptitudes et les problèmes des enfants énurétiques perçus par leurs parents. Pour chacune des 113 questions spécifiques, 1 réponse sur les 4 options possibles est choisie. Les scores de ce test sont fiables sur une durée de 1 ou 2 ans.

ANNEXE 10. DÉTAILS DES ÉTUDES PORTANT SUR L'IMPACT PSYCHOSOCIAL

Moffatt et al., Canada, 1987 (56)

| Schéma et objectif de l'étude | Caractéristiques générales de l'étude | Limites |
|---|--|--|
| Étude fondée sur un essai contrôlé randomisé. Étude des modifications éventuelles de comportement ou d'attitudes après traitement de l'EN. Comparaison avant-après traitement par alarme anti-énurésie <i>versus</i> absence de traitement. | 121 enfants âgés de 8 à 14 ans randomisés dans 2 bras : traitement par alarme anti-énurésie (n = 66) et absence de traitement pendant 3 mois (n = 55). Aucune différence significative concernant les caractéristiques démographiques (âge, sexe, classe sociale, éducation parentale, langue, famille monoparentale ou non). L'alarme utilisée était un modèle Nytone®. | Ces résultats ne peuvent être généralisés qu'au type d'enfants étudié : enfants de classe moyenne suivis en établissements privés et âgés de 8 à 14 ans. L'étude ne précisait pas combien de temps pouvaient durer ces modifications du ressenti de l'enfant et ne concernait que des enfants pour lesquels le traitement par alarme anti-énurésie était un succès ; il existait une différence de suivi entre les patients traités et non traités (il était difficile de demander aux patients non traités de se rendre chez leur médecin toutes les 3 semaines comme on pouvait le faire pour le groupe de patients traités) ; le double-aveugle était impossible. |

| Instrument utilisé et méthode d'analyse | Résultats | Conclusion |
|--|---|--|
| Tests complétés par les enfants : Échelle de <i>Piers-Harris Self Concept</i> ; échelle de <i>State-Trait Anxiety</i> ; <i>Nowicki-Strickland Locus of Control test</i> . Tests complétés par les parents : <i>Achenbach Child Behaviour Checklist</i> . Analyse de variance. Utilisation du programme SPSS pour l'analyse statistique descriptive, tests de Chi-2 et tests de Student. | Amélioration significative des scores de l'échelle de <i>Piers-Harris</i> (p = 0,04) notée dans le groupe de patients traités comparativement à ceux qui ne l'étaient pas en première intention. Les changements ont été les plus marqués chez les enfants qui avaient une diminution plus importante de leur score d'énurésie (analyse par sous-groupes). Les modifications notées avec les indicateurs suivants (<i>CBCL</i> , <i>STAIC</i> , et <i>NSLC</i>) n'étaient pas statistiquement significatives. | Il existait des améliorations mesurables du ressenti des enfants, une fois leur énurésie nocturne maîtrisée. |

Moffatt, Canada, 1989 (57)

| Schéma et objectif de l'étude | Caractéristiques générales de l'étude | Limites |
|---|---|---|
| <p>Revue de synthèse. 7 études analysées : 3 ECR, 3 études comportementales et un suivi de cohorte. Analyse des problèmes émotionnels des enfants énurétiques comparativement aux enfants non énurétiques, et de la différence comportementale entre les enfants souhaitant recevoir un traitement et ceux ne le souhaitant pas. Recherche d'une éventuelle détérioration en cas d'échec du traitement administré</p> | <p>Les études analysées dans cette revue de synthèse ont été sélectionnées sur la base de critères méthodologiques (type d'échantillons ; groupe contrôle étudié ; type d'études : ECR, étude de cohorte ; mesures psychologiques objectives, fiables et standardisées ; âge) et de la contribution qu'apportait chacune d'elles à la réponse à la question posée.</p> | <p>Pas de précision sur une éventuelle analyse statistique des résultats. Absence de critères précis de sélection des études, bien que le niveau de preuve ait été pris en compte. Selon Moffatt, l'absence d'amélioration objectivée dans les ECR pourrait s'expliquer par un manque de puissance. L'auteur a conclu qu' « il paraissait donc sage, jusqu'à ce que des preuves soient disponibles, d'accepter les bienfaits du traitement sur l'estime de soi ». Aucune des études sélectionnées dans cette revue de synthèse ne s'est spécifiquement intéressée à la possible détérioration de l'état émotionnel de l'enfant en cas d'échec du traitement administré.</p> |
| Instrument utilisé et méthode d'analyse | Résultats | Conclusion |
| <p><i>Social under evaluation questionnaire, neurosis inventory, self-image, Rutter scales, Staten Island Behavioral Scale, Catell Children's Personality Questionnaire, a school adjustment measure, enuresis nuisance and tolerance, Piers-Harris Children's Manifest Anxiety Scale, Personality Inventory for Children de Wirt et Lachar, Quay-Peterson Behavior Check-list, Peabody Picture Vocabulary Test.</i></p> | <p>Trois études mettaient en évidence le fait que les enfants demandant de l'aide étaient soumis à une anxiété plus importante et avaient des troubles comportementaux plus fréquents que ceux qui ne demandaient aucune aide. Cinq de ces 7 études ont conclu que le traitement, quel qu'il soit, avait des effets positifs sur les scores de comportement des enfants énurétiques. Deux ECR ne mettaient en évidence aucune amélioration.</p> | <p>Selon Moffatt, les effets positifs des traitements mis en évidence dans cette revue de synthèse permettaient de justifier la prise en charge thérapeutique de l'EN pour les enfants âgés d'au moins 8 ans. Cette analyse ne donnait aucune précision sur le type de traitement administré.</p> |

Pugner et Holmes, Royaume-Uni, 1997 (55)

| Schéma et objectif de l'étude | Caractéristiques générales de l'étude | Limites |
|---|--|---|
| Analyse de l'impact psychosocial de l'EN quel que soit le type de traitement administré (desmopressine, alarme, absence de traitement). | Enquête menée auprès de 11 hôpitaux et 15 cliniques dans 5 pays différents (dont la Suède, l'Allemagne et le Royaume-Uni) sur les 12 premiers mois de prise en charge de l'EN. N = 19 enfants âgés de 6 à 12 ans et atteints d'énurésie nocturne primaire | Pas de précision sur une éventuelle analyse statistique des résultats. Aucune précision sur le score obtenu par les enfants énurétiques comparativement aux autres enfants ; les échelles utilisées étaient citées mais non détaillées ; les résultats présentés étaient l'agrégation des données obtenues pour plusieurs pays. |
| Instrument utilisé et méthode d'analyse | Résultats | Conclusion |
| Utilisation d'une échelle visuelle analogique (développée à partir de celle de l'EuroQol) et de l'échelle dite du <i>Self-Image Profile</i> . | Les enfants énurétiques présentaient une estime d'eux-mêmes inférieure à la moyenne et mettaient en avant leur culpabilité, le fait d'être différents des autres enfants, de se sentir isolés et peu sûrs d'eux. | Les enfants énurétiques présentaient une estime d'eux-même inférieure à la moyenne. |

Longstaffe et al., Canada, 2000 (58)

| Schéma et objectif de l'étude | Caractéristiques générales de l'étude | Limites |
|--|--|--|
| Essai contrôlé randomisé. Comparaison du comportement et de l'estime de l'enfant après 6 mois de traitement de l'énurésie nocturne primaire monosymptomatique par alarme <i>versus</i> desmopressine. | Alarme anti-énurésie (n = 61), traitement médicamenteux par desmopressine (n = 60) et placebo (n = 61). Entre 0 et 6 mois, 17 patients sont sortis de l'essai (considérés comme des échecs) ; à 6 mois, 53 enfants continuaient d'être traités par alarme, 55 par desmopressine et 57 par placebo. | Comparaison intragroupes. Biais de sélection en raison du grand nombre d'enfants et de familles ayant décliné la proposition de participer ; il aurait pu être intéressant d'inclure un groupe de patients en attente de traitement afin d'évaluer l'importance de la motivation dans les effets du traitement. Aucune analyse n'a été effectuée selon le degré de compliance au traitement. |
| Instrument utilisé et méthode d'analyse | Résultats | Conclusion |
| <p>Échelle complétée par les parents : <i>Achenbach Child Behavior Checklist (CBCL)</i> ;</p> <p>Échelle complétée par les enfants eux-mêmes : <i>Piers-Harris Self-Concept Scale</i> et <i>Harter's Perceived Competence Scale for Children</i>.</p> <p>Le système SAS-PC a été utilisé pour l'analyse statistique des résultats.</p> <p>Une analyse de variance a été effectuée pour tester les indicateurs de mesures utilisés.</p> <p>La méthode des moindres carrés a été utilisée pour évaluer le traitement en fonction de sa durée ou de ses effets.</p> | <p><u>Après 6 mois de traitement</u> : le score total de <i>Piers-Harris</i> a mis en évidence une interaction significative entre le comportement de l'enfant et l'effet de la desmopressine ($p < 0,001$), de l'alarme ($p < 0,02$), mais aucun effet du placebo.</p> <p>Pour les enfants « secs » à 75 % après une période de 6 mois de traitement (< 7 nuits humides pour 4 semaines) : le score du <i>CBCL</i> a montré une amélioration du comportement liée au traitement de manière significative pour la desmopressine ($p < 0,0002$) et le placebo ($p < 0,0002$) mais pas pour l'alarme.</p> <p>Selon les scores du PCSC, il n'existait aucun effet lié au traitement dans les groupes considérés.</p> | <p>Les résultats de cette étude ont mis en évidence une amélioration du vécu des enfants des groupes traités et contrôles. L'estime qu'ont les enfants d'eux-mêmes et la perception qu'ont les parents du comportement de leurs enfants ont été améliorées par les traitements et selon le niveau de succès. Les enfants ont donné une meilleure estimation de leur ressenti et de certaines de leurs caractéristiques physiques après traitement par desmopressine, alarme ou placebo, quel que soit le résultat.</p> |

Butler, Royaume-Uni, 2001 (59)

| Schéma et objectif de l'étude | Caractéristiques générales de l'étude | Limites |
|---|--|---|
| <p>Revue de synthèse depuis 1987. 10 études ont été analysées : 5 ECR, 3 études cas-témoin et 2 études de suivi de cohorte. Évaluation de l'impact de l'EN sur les enfants énurétiques et de l'effet des traitements sur leur comportement.</p> | <p>Aucune précision sur les critères de sélection des études de cette revue de synthèse.</p> | <p>Pas de précision sur une éventuelle analyse statistique des résultats dans chacune des études. Aucune précision sur le type d'études analysées (ECR ou études de cas, patients étudiés, traitements administrés) et sur les critères de choix de ces études ; modalités de recherche des études non explicitées ; critères de sélection : aucune distinction entre les études sur le type d'énurésie nocturne considérée (monosymptomatique ou polysymptomatique, primaire ou secondaire) ; manque de clarté de la terminologie des indicateurs utilisés et de ce qu'ils mesurent ; l'impact psychosocial de l'EN a été observé sur des groupes particuliers ou des sous-groupes de patients. L'extrapolation des résultats en est rendue difficile.</p> |
| Instrument utilisé et méthode d'analyse | Résultats | Conclusion |
| <p><i>Piers-Harris Children's Self Concept Scale, Backer Self-Image Questionnaire, Coopersmith Self Esteem Inventory, Harter Self Perception Profile, Butler Self Image Profile, Hagglof « I think I am » Inventory.</i></p> | <p>L'analyse de 8 études qualitatives n'a pas mis en évidence de différence d'état émotionnel entre les enfants énurétiques et ceux ne mouillant pas leur lit. La preuve d'une différence d'estime de soi entre les enfants atteints d'énurésie nocturne et ceux ne mouillant pas leur lit n'a pas été donnée. Une seule des études analysées a montré que les enfants atteints d'énurésie nocturne primaire monosymptomatique présentaient des scores d'estime de soi inférieurs à la normale. Sept études (3 ECR, 3 études cas-témoin et 1 étude de suivi de cohorte) ont conclu que le succès du traitement administré, quel qu'il soit (traitement médicamenteux, alarme, psychothérapie), entraînait une amélioration des mesures d'état émotionnel, de comportement individuel ou social, d'image et d'estime de soi, de vie scolaire, de la perception des parents du comportement de leurs enfants. Deux ECR donnaient des conclusions plus nuancées : l'une ne constatait aucun changement des scores d'anxiété mais une amélioration des scores de nervosité chez les patients traités ; l'autre notait une amélioration significative des scores d'estime de soi mais non significative des scores de comportement entre les groupes traités et contrôles. Une étude de suivi de cohorte n'a mis en évidence aucune amélioration, que les patients soient traités ou non.</p> | <p>L'administration d'un traitement approprié améliorerait le ressenti de l'enfant énurétique et la perception de ses parents vis-à-vis de son comportement. Cette étude a surtout pour intérêt de rappeler les critères de qualité méthodologique (concernant en particulier la pertinence clinique) des études portant sur l'impact psychologique.</p> |

Redsell et Collier, Royaume-Uni, 2001 (60)

| Schéma et objectif de l'étude | Caractéristiques générales de l'étude | Limites |
|---|---|---|
| <p>Revue de synthèse. 15 études ont été analysées : un essai contrôlé randomisé, études de cohorte et études cas-témoin. Évaluation de l'impact de l'EN et de ses traitements sur le ressenti et le comportement des enfants énurétiques.</p> | <p>Critères d'inclusion : études empiriques menées sur des enfants âgés de 5 à 16 ans, atteints d'énurésie nocturne primaire et utilisant des indicateurs de mesure du comportement ou du ressenti de l'enfant</p> | <p>Pas de précision sur une éventuelle analyse statistique des résultats. Absence de méthode standardisée pour réaliser la synthèse des résultats. Possibilités d'applicabilité des conclusions de cette revue limitées. La sélection de groupes de sujets (volontaires en milieu hospitalier) n'a pas permis d'extrapoler les résultats de l'étude à l'ensemble des enfants atteints d'énurésie nocturne isolée ; les indicateurs de mesure du ressenti sont cités mais non explicités ; les traitements administrés ne sont pas précisés.</p> |
| Instrument utilisé et méthode d'analyse | Résultats | Conclusion |
| <p>Échelles de mesures psychologiques complétées par l'enfant lui-même ; échelles complétées par les parents (les études les plus robustes étaient celles qui utilisaient à la fois des échelles de mesures complétées par les parents et par les enfants). « <i>I think I am</i> » <i>Swedish Scale</i>, <i>Behaviour Problem Index</i>, <i>Achenbach Child Behaviour Checklist</i>, <i>Child Depression Inventory</i>, <i>Eyberg Child Behaviour Inventory</i>, <i>Nowicki-Strickland Locus of control</i>, <i>Own Measure</i>, <i>Piers-Harris Children's Self-Concept Scale</i>, <i>Revised Behaviour Problem Checklist</i>, <i>Rutter A & B</i>, <i>Self Other Scheme</i>, <i>State Trait Anxiety Scale</i>.</p> | <p>Trois études ont montré que l'énurésie était associée à une plus faible estime de soi. Mais aucune n'a permis d'établir le lien de cause à effet entre le symptôme et le ressenti psychologique. Plusieurs études (sans précision sur le nombre exact) ont montré l'association entre l'énurésie et les troubles comportementaux. Aucune étude indiquant que l'énurésie entraînaient des troubles comportementaux plus importants qu'en l'absence d'énurésie n'a été retrouvée. En général, les garçons étaient plus enclins à avoir des troubles comportementaux et à mouiller leur lit mais le lien direct entre les deux n'était pas clairement établi. La recherche de littérature n'a pas donné de preuves empiriques de l'existence de cette relation causale.</p> | <p>Le petit nombre d'études analysées n'a pas permis de mettre en évidence le fait que les enfants énurétiques avaient une estime d'eux-mêmes amoindrie comparativement à la population générale.</p> |

ANNEXE 11. ÉTAPES POUR L'INSCRIPTION DES PRODUITS DE SANTÉ SUR LA LPP

Ce chapitre expose brièvement les modalités d'inscription d'un dispositif tel que l'alarme anti-énurésie. Des informations complémentaires sont disponibles dans le guide pratique pour l'inscription des produits de santé autres que les médicaments et des prestations associées sur la liste des produits remboursables prévus à l'article L. 165-1 du code de la Sécurité Sociale (ministère de l'Emploi et de la Solidarité – Direction générale de la Santé – Direction de la Sécurité Sociale).

Le champ de la procédure

- dispositif médical à usage individuel ;
- tissus et cellules issues du corps humain et de leurs dérivés ;
- produits de santé autres que les médicaments ;
- prestations de service et d'adaptation associées.

En tant que dispositif médical à usage individuel, les dispositifs d'alarme anti-énurésie entrent dans le champ de la procédure d'inscription sur la liste des produits remboursables.

Le demandeur

Le demandeur peut être un fabricant (français ou étranger, installé ou non sur le territoire français) ou un distributeur (importateur, revendeur ou prestataire de biens et/ou de services).

La demande : modalités de dépôt

La demande est composée de trois parties :

- Partie I : identification de la demande ;
- Partie II : dossier médico-technique ;
- Partie III : dossier économique.

Plusieurs situations existent. Le produit n'est pas pris en charge ou le produit est déjà pris en charge.

Nous fonderons notre réflexion sur la première situation : les dispositifs d'alarme anti-énurésie ne sont en 2002 pas pris en charge par les organismes d'assurance maladie.

Le demandeur commercialise un produit et souhaite une prise en charge adaptée. Quatre cas peuvent se présenter :

Cas 1 - Le demandeur estime que les caractéristiques de son produit répondent à l'intitulé d'une des lignes génériques de la nomenclature existante (aux spécifications techniques correspondantes et s'il y a lieu, aux indications thérapeutiques ou diagnostiques et aux conditions particulières ou d'utilisation prévues). Il ne revendique pas d'amélioration du service rendu par rapport au produit de cette ligne de nomenclature, ni de tarif ou de prix supérieurs à ceux fixés. Le demandeur n'a aucune demande à déposer.

Cas 2 - Le demandeur estime que les caractéristiques de son produit répondent à l'intitulé d'une des lignes génériques de la nomenclature existante mais il revendique une amélioration du service rendu qu'il souhaite voir valoriser par un tarif et/ou un prix supérieurs à ceux fixés pour la ligne en question.

Cas 3 - Le demandeur estime que les caractéristiques de son produit répondent à l'intitulé d'une des lignes génériques de la nomenclature existante, mais il souhaite, pour son produit, une modification des conditions d'inscription déjà prévues.

Les dispositifs d'alarme anti-énurésie n'entrent dans aucun de ces cas : les caractéristiques de ce produit ne répondent à l'intitulé d'aucune ligne générique de la nomenclature existante.

Cas 4 - Le demandeur ne trouve aucune ligne générique de nomenclature à laquelle son produit puisse répondre.

Dans ce cas précis, le dépôt d'une demande auprès du secrétariat du Comité Économique des Prestations Sanitaires (département des dispositifs médicaux) qui en accusera réception est nécessaire. La réception de la demande ouvre le délai de 180 jours couvrant la totalité de l'instruction de la demande jusqu'à la publication de l'arrêté d'inscription. L'absence de décision dans ce délai équivaut à un rejet de la demande. Des informations sont également adressées au secrétariat de la commission d'évaluation situé à l'AFSSAPS.

ANNEXE 12. GLOSSAIRE MÉDICO-ÉCONOMIQUE

Analyse en intention de traiter : analyse des données relatives à tous les sujets inclus dans l'essai, comme s'ils étaient restés dans le groupe auquel ils ont été affectés. Dans une analyse en intention de traiter, on ne tient pas compte du fait que certains patients n'ont pas reçu le traitement prévu dans le groupe où ils ont été affectés, ni du fait que certains patients n'ont pas participé à l'étude jusqu'à son terme.

Aveugle (double-aveugle, simple aveugle, insu aveugle) : voir insu.

Biais : écart systématique des résultats de l'étude par rapport aux résultats réels, dû à la façon dont l'étude a été conçue ou réalisée.

Calcul de puissance : le calcul préalable de puissance* permet de déterminer le nombre adéquat de sujets à inclure dans un essai pour obtenir une réponse à la question posée.

Coûts directs : valeur des biens et services qui peuvent être directement imputés à l'action thérapeutique. Il faut distinguer les coûts directs médicaux des coûts directs non médicaux. Les coûts directs médicaux sont l'ensemble des charges financières qui découlent directement de l'action thérapeutique (frais d'hospitalisation, médicaments, examens biologiques et radiologiques, etc.). Les coûts directs non médicaux sont provoqués par la maladie ou le traitement mais n'entraînent pas de consommation d'un service médical (frais de transport, surcoût familial lié aux dépenses d'aide au maintien à domicile, etc.).

Coût-efficacité : méthode d'évaluation économique consistant à relier les coûts d'une stratégie médicale à ses conséquences exprimées en unités physiques (années de vie sauvées, nombre de malades évités, taux de succès, etc.). Cette analyse est utilisée lorsque les effets des traitements comparés sont de même nature bien que d'intensité différente et sont mesurés à l'aide d'un indicateur unique d'efficacité. Une stratégie est dite coût-efficace lorsqu'il n'est pas possible d'obtenir un résultat supérieur à un coût moindre.

Coûts indirects : la notion de coût indirect renvoie aux dépenses non médicales liées à une maladie ou à un traitement, par exemple la valeur du travail potentiel qu'aurait pu effectuer un patient s'il n'avait pas été malade. Les coûts indirects reflètent la valeur des conséquences qui ne peuvent pas être prises en compte dans les coûts directs de santé (les pertes de revenus dues aux arrêts de travail ou aux pertes de productivité chez le patient et son entourage).

Efficacité : rapport entre les résultats obtenus et les objectifs, les normes ou standards à atteindre. Les résultats obtenus peuvent ici être les résultats de production ou les résultats de santé ou de bien-être. L'efficacité peut encore être définie comme l'atteinte, au meilleur degré, des objectifs ou autres effets recherchés d'un programme, d'une organisation ou d'une action de santé. L'efficacité n'implique pas l'efficience.

Incidence : pourcentage de personnes nouvellement atteintes d'une maladie dans une population donnée, pendant une période donnée. En l'absence de précision, le mot incidence est utilisé pour " incidence annuelle ".

Insu (double-insu, simple insu, insu partiel) : dans un essai comparatif, l'insu consiste à faire en sorte que les intervenants et les participants soient dans l'incapacité de déterminer quelle intervention a été appliquée à qui. On parle de double-insu (ou d'insu total) lorsque les patients et tous les intervenants (cliniciens, personnels, évaluateurs des critères de jugement, statisticiens, etc.) sont tenus dans cette ignorance. On parle de simple insu (ou d'insu partiel) lorsque seuls les patients ou seuls les intervenants ou seule une partie des intervenants sont tenus dans cette ignorance.

Minimisation des coûts : situation particulière des études coûts-avantages où les deux stratégies à comparer ont des résultats supposés équivalents : les efficacités médicales sont les mêmes et les conséquences sociales sont similaires. La rationalité économique conduit à choisir celle qui présente le coût minimum.

Perspective : en matière d'étude économique, il est de coutume d'envisager au moins quatre points de vue différents : celui du patient, du prestataire de soins, du financeur et de la société. La réponse à la question initiale posée par l'étude peut varier selon le point de vue adopté.

- Le point de vue du patient consiste à documenter d'éventuelles différences entre des déboursments liés au recours à un mode de prise en charge par rapport à un autre. Il peut s'agir de la famille, des proches et pas seulement de l'individu.
- Si la perspective adoptée est celle du prestataire de soins, il sera nécessaire de procéder à une analyse du coût financier des activités sanitaires.
- Le point de vue du financeur est plus simple : il s'agit d'identifier les changements dans les flux financiers qui le concernent et qui sont liés à une décision de changement dans une stratégie de soins.
- La société, bien que ne constituant pas un agent physique, est utilisée au même titre que l'agent consommateur ou producteur dans l'analyse économique. On s'intéresse dans ce cas à l'intérêt général. L'analyse doit englober l'ensemble des ressources consommées par les divers agents pour la mise en œuvre d'un processus de soins.

Prévalence : pourcentage de personnes présentant un résultat ou une maladie dans une population donnée, à un moment donné.

Puissance : une étude présente une puissance adéquate si elle peut détecter de façon fiable une différence ayant un intérêt clinique (par exemple, entre deux traitements), lorsqu'il en existe une. La puissance d'une étude augmente avec le nombre d'événements inclus (donc avec le nombre de patients inclus) ou avec la précision de ses critères de jugement.

RÉFÉRENCES

1. Collet JP, Simore MF, Cochat P. Prévalence de l'énurésie nocturne chez l'enfant d'âge scolaire. *Pédiatrie* 1993 ; 48(10):701-4.
2. Fergusson DM, Hons BA, Horwood LJ, Shannon FT. Factors related to the age of attainment of nocturnal bladder control : an 8-year longitudinal study. *Pediatrics* 1986 ; 78(5):884-90.
3. Moffatt MEK. Nocturnal enuresis: is there a rationale for treatment ? *Scand J Urol Nephrol* 1994 ; 163:55-66.
4. Schulpen TWJ. The burden of nocturnal enuresis. *Acta Paediatr* 1997 ; 86(9):981-4.
5. Glazener CMA, Evans JHC. Alarm interventions for nocturnal enuresis in children (Cochrane Review). In : *The Cochrane Library*. Oxford : Update Software ; 2002.
6. Glazener CMA, Evans JHC. Desmopressin for nocturnal enuresis in children (Cochrane Review). In : *The Cochrane Library*. Oxford : Update Software ; 2002.
7. Glazener CMA, Evans JHC. Drugs for nocturnal enuresis in children (other than desmopressin and tricyclics) (Cochrane Review). In : *The Cochrane Library*. Oxford: Update Software ; 2002.
8. Glazener CMA, Evans JHC. Tricyclic and related drugs for nocturnal enuresis in children (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*. Oxford : Update Software ; 2002.
9. NHS Centre for Review and Dissemination, Lister-Sharp D, O'Meara S, Bradley M, Sheldon TA. A systematic review of the effectiveness of interventions for managing childhood nocturnal enuresis. CRD report 11. York (YO) : University of York ; 1997.
10. Moffatt MEK. Nocturnal enuresis: a review of the efficacy of treatments and practical advice for clinicians. *J Dev Behav Pediatr* 1997 ; 18(1): 49-56.
11. Lenoir G. Définitions. In : Cochat P, éd. *Énurésie et troubles mictionnels de l'enfant*. Paris : Elsevier ; 1997. p. 32-40.
12. Blaivas JG, Appell RA, Fantl JA, Leach G, McGuire EJ, Resnick NM et al. Definition and classification of urinary incontinence. Recommendations of the Urodynamic Society. *Neurourol Urodyn* 1997 ; 16(3):149-51.
13. Cochat P, Gouda H. Épidémiologie. In: Cochat P, éd. *Énurésie et troubles mictionnels de l'enfant*. Paris: Elsevier ; 1997. p. 78-82.
14. Fischbach M. Hypothèses pathogéniques. In: Cochat P, éd. *Énurésie et troubles mictionnels de l'enfant*. Paris: Elsevier ; 1997. p. 89-96.
15. Loeyls B, Hoebeke P, Raes A, Messiaen L, de Paepe A, Vande Walle J. Does monosymptomatic enuresis exist ? A molecular genetic exploration of 32 families with enuresis/incontinence. *BJU Int* 2002 ; 90(1):76-83.
16. Butler RJ, Holland P. The three systems: a conceptual way of understanding nocturnal enuresis. *Scand J Urol Nephrol* 2000 ; 34(4) : 270-7.
17. Hjälmås K. Pathophysiology and impact of nocturnal enuresis. *Acta Paediatr* 1997 ; 86(9):919-22.
18. Harari MD, Moulden A. Personal practice. Nocturnal enuresis: what is happening ? *J Paediatr Child Health* 2000 ; 36(1):78-81.
19. Wein AJ. Experience and current status of research into the pathophysiology of nocturnal enuresis. Nocturnal enuresis : a review of the efficacy of treatments and practical advice for clinicians. *J Urol* 1999 ; 161(3):1049-50.
20. Nørgaard JP, Djurhuus JC, Watanabe H, Stenberg A, Lettgen B. Experience and current status of research into the pathophysiology of nocturnal enuresis. *Br J Urol* 1997 ; 79(6):825-35.

21. Lottmann HB. Traitement de l'énurésie nocturne en France. *Presse Méd* 2000 ; 29(18):987-90.
22. Krantz I, Jylkäs E, Ahlberg BM, Wedel H. On the epidemiology of nocturnal enuresis: a critical review of methods used in descriptive epidemiological studies on nocturnal enuresis. *Scand J Urol Nephrol* 1994 ; 163:75-82.
23. Jalkut MW, Lerman SE, Churchill BM. Enuresis. *Pediatr Clin North Am* 2001 ; 48(6):1461-88.
24. Ouédraogo A, Kere M, Ouédraogo TL, Jesu F. Épidémiologie de l'énurésie chez les enfants et les adolescents de 5 à 16 ans à Ouagadougou (Burkina Faso). *Arch Pédiatr* 1997 ; 4 (10): 947-51.
25. Herry Y. Fréquence de l'énurésie chez les enfants âgés de 4 à 7 ans. *Can J Behavioural Sc* 1988 ; 20(4):434-41.
26. Gümüş B, Vurgun N, Le kili M, Iscan A, Müezzinoğlu T, Büyüksu C. Prevalence of nocturnal enuresis and accompanying factors in children aged 7-11 years in Turkey. *Acta Paediatr* 1999 ; 88(12):1369-72.
27. Spee-van der Wekke J, Hirasing RA, Meulmeester JF, Radder JJ. Childhood nocturnal enuresis in The Netherlands. *Urology* 1998 ; 51(6):1022-6.
28. Forsythe WI, Redmond A. Enuresis and spontaneous cure rate. Study of 1129 enuretics. *Arch Dis Child* 1974 ; 49(4):259-63.
29. Cochat P, Gérard C. Les traitements de l'énurésie. *Rev Prat* 1991 ; 41(23):2302-5.
30. Cochat P, Faraj G. Traitement non médicamenteux. In : Cochat P, éd. *Énurésie et troubles mictionnels de l'enfant*. Paris : Elsevier; 1997. p. 102-6.
31. Bosson S, Lyth N. Nocturnal enuresis. *Clin Evidence* 2001 ; 6.
32. Evans JHC. Nocturnal enuresis. *West J Med* 2001 ; 175:108-11.
33. Evans JHC. Evidence based management of nocturnal enuresis. *BMJ* 2001 ; 323(7322):1167-9.
34. Robson WLM, Nørgaard JP, Leung AKC. Hyponatremia in patients with nocturnal enuresis treated with DDAVP. *Eur J Pediatr* 1996 ; 155(11):959-62.
35. Nørgaard JP, Djurhuus JC. The pathophysiology of enuresis in children and young adults. *Clin Pediatr* 1993 ; Suppl:5-9.
36. Berlier P. Traitement médicamenteux. In : Cochat P, éd. *Énurésie et troubles mictionnels de l'enfant*. Paris : Elsevier; 1997. p. 107-14.
37. Goel KM, Thomson RB, Gibb EM, McAinsh TF. Evaluation of nine different types of enuresis alarms. *Arch Dis Child* 1984 ; 59(8):748-52.
38. Wagner WG, Matthews R. The treatment of nocturnal enuresis: a controlled comparison of two models of urine alarm. *J Dev Behav Pediatr* 1985 ; 6(1):22-6.
39. Fordham KE, Meadow SR. Controlled trial of standard pad and bell alarm against mini alarm for nocturnal enuresis. *Arch Dis Child* 1989 ; 64(5):651-6.
40. Butler RJ, Forsythe WI, Robertson J. The body-worn alarm in the treatment of childhood enuresis. *Br J Clin Pract* 1990 ; 44(6):237-41.
41. Moutard ML. Le point sur les alarmes. *Mictions (Bulletin des troubles mictionnels du Laboratoire Ferring)* 1996 ; 29.
42. Läckgren G, Hjälmås K, van Gool JD, von Gontard A, de Gennaro M, Lottmann HB et al. Nocturnal enuresis : a suggestion for a European treatment strategy. *Acta Paediatr* 1999 ; 88(6):679-90.
43. Berlier P, Moutard ML, Reinert P. Modalités de prise en charge de l'énurésie nocturne monosymptomatique en pratique pédiatrique de ville. *Méd Enfance* 2001 ; 21(1):66-70.
44. *Mictions (Bulletin de l'énurésie du Laboratoire Ferring)* 1993 ; juin n°23.
45. Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, Torrance GW. Méthode d'évaluation économique des programmes de santé. Paris : Economica ; 1998.
46. Späth HM. L'aide à la décision apportée par l'information économique dans le secteur de la santé : le choix des médicaments à inclure dans les livrets thérapeutiques d'établissements hospitaliers. Lyon : Université de Lyon ; 2001.

47. Wille S. Comparison of desmopressin and enuresis alarm for nocturnal enuresis. *Arch Dis Child* 1986;61(1):30-3.
48. Monda JM, Husmann DA. Primary nocturnal enuresis: a comparison among observation, imipramine, desmopressin acetate and bed-wetting alarm systems. *J Urol* 1995;154(2 Pt 2):745-8.
49. Faraj G, Cochat P, Cavailles ML, Chevallier C. Traitement de l'énurésie nocturne isolée : alarme sonore ou desmopressine ? *Arch Pédiatr* 1999 ; 6(3):271-4.
50. Sukhai RN, Mol J, Harris AS. Combined therapy of enuresis alarm and desmopressin in the treatment of nocturnal enuresis. *Eur J Pediatr* 1989 ; 148(5):465-7.
51. Bradbury MG, Meadow SR. Combined treatment with enuresis alarm and desmopressin for nocturnal enuresis. *Acta Paediatr* 1995 ; 84(9):1014-8.
52. Leebeek-Groenewegen A, Blom J, Sukhai R, van der Heijden B. Efficacy of desmopressin combined with alarm therapy for monosymptomatic nocturnal enuresis. *J Urol* 2001 ; 166(6):2456-8.
53. Gouda H, Cochat P, Cavailles ML, Saïd MH. L'énurésie et les troubles mictionnels bénins de l'enfance. II Coût de la prise en charge. *Arch Pédiatr* 1995 ; 2(1):65-9.
54. Nørgaard JP, Andersen TM. Nocturnal enuresis: a burden on family economy ? *Scand J Urol Nephrol* 1994 ; 163:49-54.
55. Pagner K, Holmes J. Nocturnal enuresis: economic impacts and self-esteem preliminary research results. *Scand J Urol Nephrol* 1997 ; 183:65-9.
56. Moffatt MEK, Kato C, Pless IB. Improvements in self-concept after treatment of nocturnal enuresis: randomized controlled trial. *J pediatr* 1987 ; 110(4):647-52.
57. Moffatt MEK. Nocturnal enuresis: psychologic implications of treatment and nontreatment. *J pediatr* 1989;114(4 Pt 2):697-704.
58. Longstaffe S, Moffatt MEK, Whalen JC. Behavioral and self-concept changes after six months of enuresis treatment: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2000 ; 105 (4 Pt 2) : 935-40.
59. Butler RJ. Impact of nocturnal enuresis on children and young people. *Scand J Urol Nephrol* 2001 ; 35(3):169-76.
60. Redsell SA, Collier J. Bedwetting, behaviour and self-esteem: a review of the literature. *Child Care Health Dev* 2001 ; 27(2):149-62.
61. Recensement de la population 1999. Population totale par sexe et âge <http://www.recensement.insee.fr/FR/ST_ANA/F2/POPALLPOPIAPOPIA2F2FR.html> [consulté le 27-2-2003].
62. Cucherat M. La lecture critique des essais cliniques 2002. <www.spc.univ-lyon1.fr/lecture-critique> [consulté le 27-2-0003].
63. Beaucage C, Bonnier Viger Y. Épidémiologie appliquée. Une initiation à la lecture critique de la littérature en sciences de la santé. Montréal : Gaëtan Morin ; 1996.
64. Moffatt MEK, Cheang M. Predicting treatment outcome with conditioning alarms. *Scand J Urol Nephrol* 1995 ; 173:119-22.
65. Butler RJ, Brewin CR, Forsythe WI. A comparison of two approaches to the treatment of nocturnal enuresis and the prediction of effectiveness using pre-treatment variables. *J Child Psychol Psychiatry* 1988 ; 29(4):501-9.
66. Devlin JB, O'Cathain C. Predicting treatment outcome in nocturnal enuresis. *Arch Dis Child* 1990 ; 65(10):1158-61.
67. Dische S, Yule W, Corbett J, Hand D. Childhood nocturnal enuresis: Factors associated with outcome of treatment with an enuresis alarm. *Dev Med Child Neurol* 1983 ; 25(1):67-80.
68. Kolvin I, Garside RF, Taunch J, Currah J, McNay RA. Feature clustering and prediction of improvement in nocturnal enuresis. In: Kolvin I, MacKeith RC, Meadow SR, ed. *Bladder control and enuresis. Clinics in Developmental Medicine n° 48/49.* Philadelphia: Lippincott; 1973. p. 258-75.
69. Young GC, Morgan RTT. Rapidity of response to the treatment of enuresis. *Dev Med Child Neurol* 1973 ; 15(4):488-96.

70. Moffatt MEK, Harlos S, Kirshen AJ, Burd L. Desmopressin acetate and nocturnal enuresis: how much do we know ? *Pediatrics* 1993 ; 92(3):420-5.
71. Rushton HG, Belman AB, Skoog S, Zaontz MR, Sihelnik S. Predictors of response to desmopressin in children and adolescents with monosymptomatic nocturnal enuresis. *Scand J Urol Nephrol* 1995 ; 173 (Suppl):109-11.
72. Dittmann RW, Wolter S. Primary nocturnal enuresis and desmopressin treatment: do psychosocial factors affect outcome ? *Eur Child Adolesc Psychiatr* 1996 ; 5(2):101-9.
73. Butler RJ, Holland P, Devitt H, Hiley E, Roberts G, Redfern E. The effectiveness of desmopressin in the treatment of childhood nocturnal enuresis: predicting response using pretreatment variables. *Br J Urol* 1998 ; 81(Suppl 3):29-36.
74. Van Egroo A, Foulard M. Aspects sociaux. In : Cochat P, éd. *Énurésie et troubles mictionnels de l'enfant*. Paris : Elsevier ; 1997. p. 64-73.
75. Enuresis Ressource and Information Center, ed. Morgan R, Dobson P. Guidelines on minimum standards of practice in the treatment of enuresis. Bristol: ERIC ; 1996.
76. Schulman SL, Colish Y, von Zuben FC, Kodman-Jones C. Effectiveness of treatments for nocturnal enuresis in a heterogeneous population. *Clin Pediatr* 2000 ; 39(6):359-64.
77. Cochat P. L'énurésie et les troubles mictionnels communs de l'enfance. *Pédiatrie* 1989 ; 44(7) : 523-30.
78. Lawless MR, McElderry DH. Nocturnal enuresis: current concepts. *Pediatr Rev* 2001 ; 22(12) : 399-407.
79. Houts AC, Berman JS, Abramson H. Effectiveness of psychological and pharmacological treatments for nocturnal enuresis. *J Consult Clin Psychol* 1994 ; 62(4):737-45.
80. Butler RJ. Establishment of working definitions in nocturnal enuresis. *Arch Dis Child* 1991 ; 66(2):267-71.
81. Gimpel GA, Warzak WJ, Kuhn BR, Walburn JN. Clinical perspectives in primary nocturnal enuresis. *Clin Pediatr* 1998 ; 37(1) : 23-9.
82. Hunt S. The concept of outcome. *Scand J Urol Nephrol* 1997 ; 183:71-4.
83. Chassany O, Sagnier P, Marquis P, Fullerton S. Patient-reported outcomes: the example of health-related quality of life. A european guidance document for the improved integration of health-related quality of life assessment in the drug regulatory process. *European Regulator Issues on Quality of Life Assessment. Drug Inform J* 2002 ; 36:209-38.
84. Vogel W, Young M, Primack W. A survey of physician use of treatment methods for functional enuresis. *J Dev Behav Pediatr* 1996;17(2):90-3.
85. Challamel MJ, Cochat P. Enuresis : pathophysiology and treatment. *Sleep Med Rev* 1999 ; 3(4) : 313-24.
86. Schulpden TWJ, Hirasings RA, de Jong TPVM, van der Heyden AJ, Dijkstra RH, Sukhai RN et al. Going Dutch in nocturnal enuresis. *Acta Paediatr* 1996 ; 85(2):199-203.
87. Forsythe WI, Butler RJ. Fifty years of enuretic alarms. *Arch Dis Child* 1989 ; 64(6) : 879-85.
88. Minirin 0.1 mg/ml solution pour administration endonasale 1992. <<http://www.biam2.org/www/Spe3115.html>> [consulté le 27-2-2003].
89. Minirin comprimé boîte de 15 et 90. Avis de la commission de la transparence 2001. <<http://agmed.sante.gouv.fr/html/5/avisct/data/ct010671.pdf>> [consulté le 27-2-2003].