

CHAPITRE XI

LES ANALYSES DE DECISION

A Termoz, C Buron, I Jaisson-Hot, C Colin

L'évolution rapide des connaissances médicales au cours des trente dernières années, que ce soit sur le plan des outils diagnostiques ou celui des moyens thérapeutiques, est telle que, dans le domaine de la santé, tout décideur, médecin ou gestionnaire, est confronté à des choix de plus en plus difficiles. Dans le même temps, ces progrès techniques sont accompagnés d'interrogations de la part des consommateurs sur l'efficacité et l'innocuité du système de soins.

L'analyse de décision permet de décrire, pour une situation clinique ou de santé publique donnée, les différentes stratégies diagnostiques et thérapeutiques possibles. Elle permet de modéliser la décision médicale en intégrant à la fois les données expérimentales, les données épidémiologiques, les avis d'experts, et l'appréciation de l'état de santé du patient. Elle autorise de plus la prise en compte du point de vue du patient et de sa qualité de vie. A partir de ces éléments, l'analyse de décision s'attache à mettre en évidence une préférence pour une stratégie d'action dans une situation clinique ou de santé publique donnée.

L'objectif de ce chapitre est de présenter, à partir d'exemples simples de la pratique clinique, les fondements méthodologiques de l'analyse de décision.

PLAN DU CHAPITRE

I - REALISATION D'UNE ANALYSE DE DECISION

- A - Structuration du problème
- B - Identification des alternatives
- C - Construction de l'arbre de décision
 - 1 - Noeuds de décision
 - 2 - Noeuds aléatoires ou noeuds de chance
 - 3 - Noeuds terminaux
- D - Détermination des probabilités liées aux noeuds aléatoires
- E - Détermination de la valeur des résultats sur l'état de santé du patient
- F - Calcul du bénéfice attendu de chaque stratégie
- G - Analyse de sensibilité

II - DE L'ANALYSE DE DECISION A L'ANALYSE COUT-UTILITE

- A - Sélection des différentes stratégies possibles
- B - Survie et espérance de vie ajustée sur la qualité de la vie
- C - Analyse de sensibilité et actualisation

III - CONCLUSION

Dans la pratique quotidienne actuelle des soins, les médecins utilisent les technologies les plus avancées et les approches scientifiques les plus élaborées. Ces nouvelles techniques médicales, souvent très coûteuses, ne se substituent pas toujours aux techniques antérieures. Le développement de ces technologies pose alors le problème éthique de l'évaluation de l'efficacité à améliorer l'état de santé de la population, et de l'accessibilité des patients à la technique.

Notre formation médicale initiale a été centrée sur une approche analytique du diagnostic positif et différentiel, c'est-à-dire l'examen précis et exhaustif de toutes les maladies pouvant affecter le patient. Cette formation a poussé les médecins à collecter le plus de données possible grâce aux tests de laboratoire et d'imagerie afin de porter un diagnostic positif et d'écarter des diagnostics différentiels. Une fois le diagnostic posé, les technologies et les procédures les plus récentes sont employées pour soigner et traiter le problème de santé. L'usage de certaines procédures intervient parfois avant que leur efficacité n'ait été prouvée, sur la simple hypothèse qu'une nouvelle technologie a une bonne probabilité d'être plus efficace qu'une ancienne.

Cette pratique des soins encourage l'idée selon laquelle plus on engage des ressources en examens paracliniques et en traitements pour un patient, meilleur est le résultat. Cette approche, qu'on pourrait appeler celle du maximum des moyens, fonctionne bien tant que les effets secondaires des actes médicaux sont mineurs et tant que la source de financement est suffisante. Cependant la distribution des soins médicaux change radicalement selon l'époque, le lieu, le type de pratique et la disponibilité des ressources ou des technologies nouvelles. L'augmentation des dépenses de santé dans les pays industrialisés, de même que le manque de ressources dans les pays en voie de développement, rendent impérative une approche évaluative de la stratégie diagnostique et thérapeutique.

I - REALISATION D'UNE ANALYSE DE DECISION

L'analyse de décision est une méthode quantitative utilisant les probabilités pour éclairer le processus de décision dans des situations d'incertitude. Elle est issue des sciences de gestion, dans lesquelles elle était appliquée pour déterminer les meilleures stratégies à utiliser dans un contexte d'optimisation des ressources.

L'intérêt de l'analyse de décision dans le domaine de la santé est de déterminer, avec le moins d'imprécision possible, la stratégie qui maximise le bénéfice attendu pour le patient mesuré par exemple par l'espérance de vie ajustée sur la qualité de vie.

Les étapes de l'analyse de décision sont les suivantes :

- la structuration du problème;
- l'identification des alternatives;
- la construction de l'arbre de décision;
- la détermination des probabilités liées aux événements consécutifs aux décisions prises;
- la détermination de la valeur des résultats de santé pour le patient;

- le calcul du bénéfice attendu de chaque stratégie;
- la réalisation de l'analyse de sensibilité.

A - Structuration du problème

Le point de départ de l'analyse est une situation clinique précise pour laquelle la stratégie diagnostique et thérapeutique est controversée. A l'instant de la décision médicale, l'ensemble des informations disponibles et les incertitudes relatives à l'une ou l'autre des stratégies ne permettent pas de connaître la stratégie qui maximise le bénéfice attendu pour le patient. Il est important de décrire précisément la condition du patient, en tenant compte de l'âge, du sexe, des antécédents, de la maladie présentée, des co-morbidités et du contexte social.

B - Identification des alternatives

L'analyse de décision repose sur la comparaison de plusieurs stratégies. La sélection de ces stratégies est faite après une analyse critique de la littérature. Les choix possibles sont ainsi sélectionnés en tentant de simplifier le plus possible les différentes attitudes envisageables pour le patient décrit. Pour limiter l'étendue des stratégies possibles, le choix du point de départ de l'analyse, c'est-à-dire la description clinique du patient dans l'espace et dans le temps, peut autoriser à sélectionner des stratégies entreprises une fois le résultat d'un test connu ou après l'application d'une thérapeutique. Il faut bien sûr veiller à ce que l'ensemble des alternatives identifiées recouvre l'ensemble des alternatives possibles.

On peut par exemple choisir comme point de départ un homme de 40 ans ayant présenté un syndrome coronarien aigu moins de 10 jours auparavant. Pour limiter le nombre de stratégies, on peut aussi choisir comme point de départ un homme de 40 ans ayant présenté un syndrome coronarien aigu moins de 10 jours auparavant et dont les facteurs de risque sont élevés.

C - Construction de l'arbre de décision

L'arbre de décision est une simplification d'une réalité souvent très complexe. Il est schématisé par un ensemble de noeuds reliés par des branches (fig. 1). L'arbre doit être assez complet pour représenter les éléments essentiels du problème, mais également assez simple pour la compréhension du modèle et les facilités de calcul. Les noeuds de l'arbre sont de trois types:

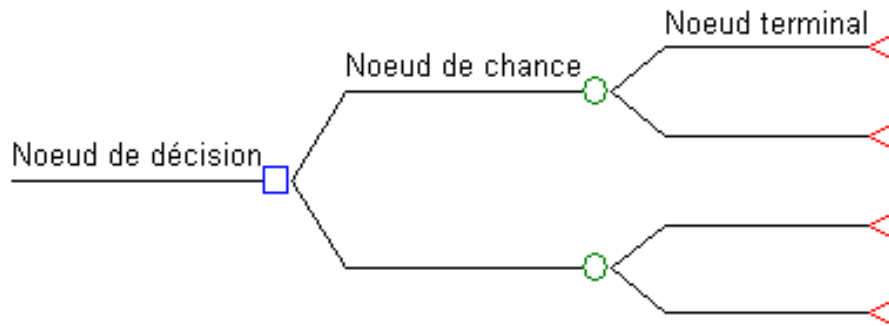
1 – Noeuds de décision (figurés par des carrés)

Ils représentent les choix à la disposition du décideur au moment où la décision doit être prise. A un noeud de décision sont associées dans l'arbre autant de branches qu'il y a de décisions possibles à ce niveau. L'arbre se construit de gauche à droite et le premier noeud à gauche est toujours un noeud décisionnel.

La question du problème doit être aussi limitée que possible. Les types de décision dans le champ de la médecine comprennent:

- la recherche d'une information supplémentaire, par exemple la prescription d'un test diagnostique;
- la mise en compétition d'options thérapeutiques, par exemple la chirurgie, le traitement médical, ou l'abstention thérapeutique.

Fig. 1 - Arbre de décision



2 – Nœuds aléatoires ou nœuds de chance (figurés par des cercles)

Ils correspondent à des phénomènes aléatoires qui ne sont pas sous le contrôle direct du décideur. De chaque noeud aléatoire sont issues autant de branches que le processus aléatoire admet d'événements. Ces événements doivent être exhaustifs et mutuellement exclusifs. Donc, si à chacune des branches est associée une probabilité, la somme des probabilités pour tout noeud aléatoire doit être égale à 1.

3 - Nœuds terminaux (figurés par des triangles)

Ils correspondent aux résultats de chaque trajet décisionnel. A chacun de ces noeuds terminaux est assignée une valeur numérique associée au résultat de la stratégie et exprimée dans la perspective du patient, de l'institution de soins, ou de la société. Il est habituel d'employer une échelle de valeurs homogène et arbitraire dont l'unité est définie identique pour chaque résultat de l'arbre (espérance de vie, mortalité, morbidité évitée, coût en euros, ...). L'intervalle de temps sur lequel porte l'analyse est important car on doit tenir compte des résultats immédiats et de ceux estimés dans le futur.

D - Détermination des probabilités liées aux nœuds aléatoires

L'estimation des probabilités repose dans l'idéal sur des données objectives, chiffrées, provenant de la littérature ou d'études. Mais des données subjectives (avis d'expert) peuvent être utilisées lorsque les données objectives ne sont pas disponibles ou lorsque la controverse entre différentes études est trop grande.

E - Détermination de la valeur des résultats sur l'état de santé du patient

Différents types d'échelles de résultat peuvent être utilisés dans un arbre de décision:

- échelle arbitraire : de 0 à 1 ou 0 à 100;
- survie (0 à 1 ou 0 à 100%) : survie immédiate, à 1 an, ou à 5 ans;
- morbidité (temps libre de morbidité, ou temps d'hospitalisation);
- espérance de vie (analyse sur tableau de mortalité ou estimation de l'espérance de vie);

F - Calcul du bénéfice attendu de chaque stratégie

Le calcul du bénéfice attendu, c'est-à-dire la pondération des valeurs de résultats par les probabilités de chaque stratégie s'effectue de la droite vers la gauche. Le bénéfice attendu d'une stratégie est la somme des produits des probabilités par les valeurs des résultats de chaque branche. La différence observée entre les bénéfices attendus de chaque stratégie permet l'aide à la décision et montre le niveau de robustesse des résultats. Le choix de l'échelle de résultat reste cependant le point critique pour l'interprétation des résultats.

Prenons un exemple de la pratique courante : un homme âgé de 70 ans, qui a une artériopathie chronique des membres inférieurs développe un ulcère froid du pied droit. Il est hospitalisé pour intensifier le traitement médical. Après stabilisation de son état, vous demandez un avis chirurgical. Pour le chirurgien, une amputation au-dessous du genou devrait être faite immédiatement, attendu que l'échec du traitement médical pourrait obliger à effectuer plus tard une amputation au-dessus du genou, avec un taux de mortalité opératoire beaucoup plus élevé; la probabilité de la progression de l'ulcère sous une thérapie médicale intensive est de 50%; les taux de mortalité opératoire pour l'amputation au-dessous et au-dessus du genou sont respectivement de 1% et de 2% (fig. 2).

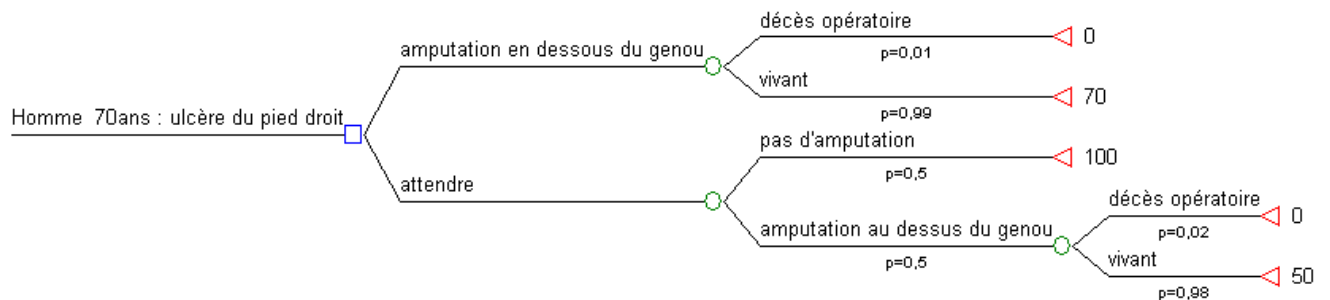
Le résultat de santé est apprécié sur une échelle arbitraire de 0 et 100 : une valeur de 0 a été choisie pour le décès, 50 au-dessous du genou, 70 pour l'amputation en dessous du genou et 100 pour la conservation des deux jambes.

Les bénéfices attendus des deux stratégies sont les suivantes (fig. 2):

- bénéfice attendu de l'amputation = $0 \times 0,01 + 70 \times 0,99 = 69,3$
- bénéfice attendu de l'attente = $100 \times 0,5 + (0 \times 0,02 + 50 \times 0,98) \times 0,5 = 74,5$

Le bénéfice attendu est maximisé pour la stratégie « attente de l'amputation ».

Fig. 2 - Arbre de décision pour un ulcère froid du pied dans un contexte d'artériopathie chronique des membres inférieurs



G - Analyse de sensibilité

L'intérêt de l'analyse de sensibilité est d'examiner l'influence sur le résultat de la variation des paramètres entrant en jeu dans le processus d'analyse de décision. Tous les paramètres du processus peuvent être soumis à une variation, les probabilités comme les valeurs attribuées sur l'échelle de résultats.

Pour pouvoir être pratiqués de manière réaliste et reproductible, les calculs effectués pour une analyse de sensibilité sur une variable, deux variables, ou trois variables nécessitent une aide informatique. Les logiciels disponibles (*Data Tree-Age...*) permettent de plus une représentation graphique des seuils de décision proposés.

II - DE L'ANALYSE DE DECISION A L'ANALYSE COUT-UTILITE

L'évaluation médico-économique permet d'analyser les stratégies diagnostiques et thérapeutiques. Elle aborde la prise en charge du patient non plus par un examen des diagnostics différentiels pour parvenir au diagnostic "réel", mais plutôt par l'approche de conduite à tenir mettant en compétition différentes stratégies diagnostiques et thérapeutiques pour une situation clinique donnée. L'analyse coût-utilité introduit simplement cette réalité essentielle que chaque décision humaine peut être replacée dans un contexte de limitation des ressources.

L'utilité est définie par les économistes comme la satisfaction ou le bien-être associé à la consommation d'un bien ou d'un service. Appliqué à la santé et tenant compte de la notion nouvelle que le patient porte un jugement sur son état de santé, un indicateur définissant l'utilité doit tenir compte à la fois de l'espérance de vie et de la qualité de vie.

Pour l'estimation de l'utilité, il est possible d'ajuster l'espérance de vie sur la qualité de vie. C'est ce que l'on appelle couramment les années de vie ajustées sur la qualité de vie, les QALY (Quality Adjusted Life Years) ou définis comme une année pleine de vie sans limitation fonctionnelle ou symptômes morbides. Cet ajustement peut être fait de plusieurs manières. Pour la morbidité à long terme, on utilise une échelle catégorielle de qualité de la vie appréciée sur un tableau intégrant l'incapacité ou le handicap fonctionnel et l'état moral.

Dans notre exemple de l'ulcère froid, l'espérance de vie du sujet après intervention serait ajustée en fonction de la qualité de vie résultante de son amputation au-dessous ou au-dessus du genou. Cela permet de tenir compte de l'opinion du patient dans l'appréciation du résultat de la stratégie thérapeutique.

Prenons un autre exemple : un homme de 82 ans a des antécédents d'infarctus du myocarde postérieur compliqué d'insuffisance mitrale, et une fibrillation auriculaire. Quatre semaines après une première hospitalisation est apparue une défaillance cardio-respiratoire nécessitant son admission en soins intensifs. A l'examen il existe une fibrillation auriculaire avec une réponse ventriculaire rapide, un souffle de régurgitation mitrale, et une insuffisance cardiaque congestive modérée. Le traitement digitalo-diurétique et nitré a fait régresser les signes d'insuffisance cardiaque. L'échographie montre la même régurgitation mitrale avec une fraction d'éjection de 60% et une hypertrophie ventriculaire gauche modérée. La question du remplacement de la valve mitrale est posée, le cathétérisme cardiaque objective une fonction ventriculaire gauche normale (fraction d'éjection à 67%) et une sténose à 90% de la coronaire droite. Cet ancien avocat n'exprime aucune préférence personnelle eu égard à sa prise en charge médicale ou chirurgicale.

A - Sélection des différentes stratégies possibles

C'est la première étape de l'arbre de décision. Dans ce cas, il s'agit principalement de la prise en charge médicale et de la prise en charge chirurgicale.

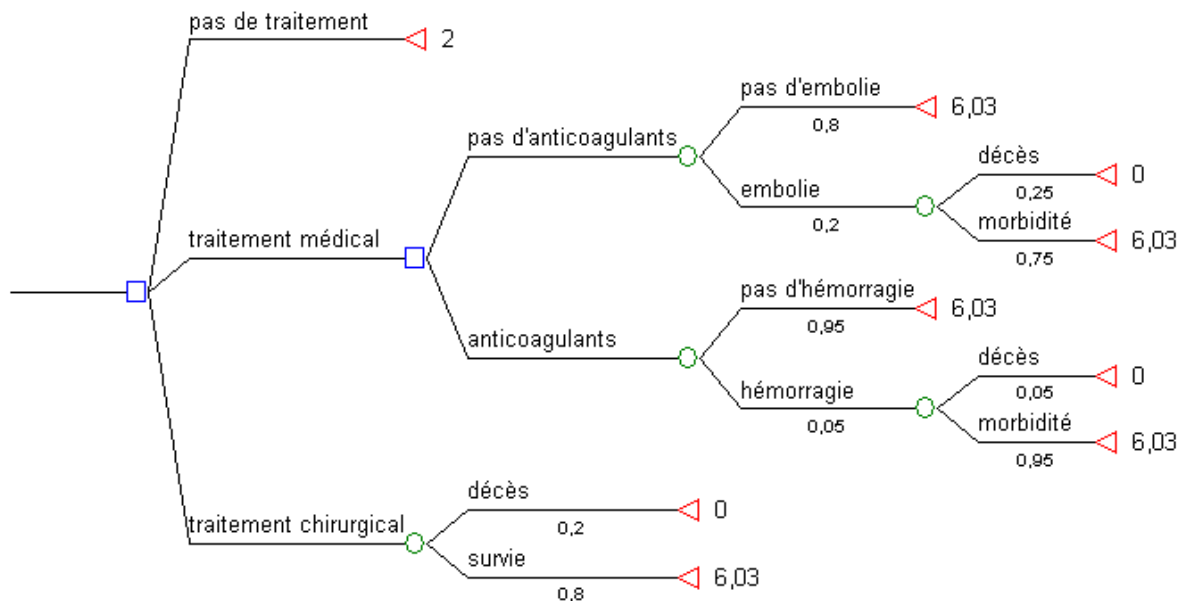
Un cardiologue a exprimé que ce patient peut bénéficier d'un remplacement mitral par une prothèse biologique, ce qui ne nécessiterait pas de traitement anti-coagulant.

Parce que la régurgitation mitrale est modérée, et compte tenu d'un risque de mortalité opératoire estimé à 20% pour ce patient dans ce centre, du fait également que la capacité fonctionnelle du patient ne devrait pas changer même après réussite chirurgicale, un autre expert a considéré qu'un traitement médical serait plus approprié.

Le choix est alors celui de l'opportunité ou non d'un traitement anti-coagulant. L'anti-coagulation entraînerait un risque d'hémorragie nécessitant l'hospitalisation dans 5% des cas, et parmi ces 5% un risque de décès de 5% (fig. 3). Ne pas décoaguler le patient entraînerait un risque d'accident embolique du fait de la fibrillation auriculaire de 20%, la mortalité due à cette embolie systémique est à peu près de 25%.

L'espérance de vie (EV) d'un homme de 82 ans peut être déterminée à partir des statistiques de mortalité et a été estimée dans ce cas à 6,03 années.

Fig. 3 - Arbre de décision pour un remplacement mitral dans un contexte d'insuffisance cardiaque



B - Survie et espérance de vie ajustée sur la qualité de la vie

Dans la plupart des études cliniques, la mesure habituelle de l'efficacité est la mortalité. Cependant, chez cet homme de 82 ans présentant une maladie qui peut affecter significativement chacune des stratégies, il n'est pas suffisant de ne tenir compte que de la mortalité. Il est important de tenir compte également de la qualité de chaque année de vie telle qu'elle peut être influencée par les symptômes et les limitations de mobilité liés à l'affection principale et aux co-morbidités.

La qualité de vie peut être mesurée en unités homogènes par année, ce qui permet la comparaison entre les différentes stratégies. Ces unités, qui sont appelées conventionnellement QALY (Quality Adjusted Life Years), correspondent au nombre d'années de vie gagnées ajusté par un facteur de pondération.

L'échelle utilisée pour la pondération chez ce patient est l'index de qualité de bien-être (Quality of Well Being Index: QWBI). Cet index exprime la qualité de vie en fonction des symptômes et des activités (activité sociale, activité physique, mobilité); il vaut 1 pour l'optimum asymptomatique et 0 pour la mort. Pour chaque stratégie, le total d'années de vie en bonne santé (QALY) est calculé en multipliant l'index de qualité de bien-être (QWBI) par l'espérance de vie que la thérapie est en mesure de produire.

D'autres techniques permettent de pondérer l'espérance de vie par les préférences du patient et notamment son estimation personnelle du risque de l'intervention médicale ou chirurgicale. On peut l'apprécier par la technique de la loterie ou jeu de hasard idéalisé: "je préfère vivre sûrement moins bien sans prendre le risque d'une intervention que vivre peut être mieux en prenant ce risque"; ou par la technique de l'arbitrage temporel : "je suis prêt à vivre moins longtemps dans un état meilleur que vivre plus longtemps dans un état moins bon".

Ces techniques fournissent des mesures plus sophistiquées que la simple mortalité, et fondées sur les préférences du patient.

Dans notre exemple, les QALY les plus élevées sont obtenues avec la thérapie médicale par anti-coagulant et sont un peu moindres avec la thérapie médicale sans anti-coagulant (tableau 1). Clairement la prise en charge médicale ou chirurgicale est de toute manière préférée à l'abstention thérapeutique. La prise en charge chirurgicale par prothèse biologique, efficace pendant 5 à 10 ans mais ne nécessitant pas de traitement anti-coagulant, procure un résultat un peu amélioré ajusté sur la qualité de vie que le traitement médical.

Tableau 1 - Calcul des Quality Adjusted Life Years (QALY)

Traitement	Probabilité	Espérance de vie	QWBI	QALY
Abstention	1,0	2	0,560 (an 1) 0,130 (an 2)	0,69
Médical sans anticoagulants		6,03		3,03
Pas d'AVC	0,8	6,03	0,734	2,75
AVC-morbidité	0,15	6,03	0,394	0,28
AVC-décès	0,05	0	0	0
Médical avec anti-coagulants		6,03		3,14
Pas d'hémorragie	0,95	6,03	0,673	3,00
Hémorragie-morbidité	0,0475	6,03	0,673	0,14
Hémorragie-décès	0,0025	0	0	0
Chirurgical		6,03		3,17
Vivant	0,8	6,03	0,878	3,17
Décédé	0,2	0	0	0

QWBI: Quality of Well Being Index

La différence de QALY entre la stratégie médicale avec anticoagulants et la stratégie chirurgicale est de 0,03 (tableau 1). Lorsque la différence est si faible, il devient intéressant d'intégrer les coûts dans l'analyse en leur appliquant une actualisation en fonction du temps. Il s'agit dans ce cas d'une analyse coût-utilité basée sur le coût par QALY. La stratégie la plus efficiente est le traitement médical par anticoagulants autant en coûts totaux qu'en coûts par unité de QALY (tableau 2). La chirurgie reste de loin la plus coûteuse.

Tableau 2 - Coût moyen par Quality Adjusted Life Years (QALY)

Traitement	Coût par espérance de vie	QALY	Coût / QALY
Abstention	0 €	0,69	0 €
Médical sans anticoagulants	22.412 €	3,03	7.397 €
Médical avec anticoagulants	7.224 €	3,14	2.301 €
Chirurgical	28.000 €	3,17	8.833 €

Une autre façon d'exprimer l'analyse coût-utilité est de considérer le coût marginal d'une année supplémentaire de vie ajustée sur la qualité de vie après chirurgie par rapport au traitement médical. C'est ce qu'on appelle une analyse incrémentale ou différentielle. Le coût supplémentaire de la chirurgie par rapport au traitement médical est de six cent quatre-vingt treize mille euros pour obtenir une augmentation d'une unité de QALY (tableau 3). Ceci ne signifie pas que la prise en charge chirurgicale entraîne une dépense d'un tel montant (coût

moyen). Cela permet de calculer le coût d'une unité supplémentaire (coût marginal) par rapport au coût moyen.

Tableau 3 - Gain différentiel et coût marginal

Traitement	QALY gagnées	Coût différentiel (CD)	CD par QALY gagnée
Abstention	----	----	----
Médical avec anticoagulants	$3,14 - 0,69 = 2,45$	$7.224 - 0 = 7.224 \text{ €}$	$7.224 / 2,45 = 2.949 \text{ €}$
Chirurgical	$3,17 - 3,14 = 0,03$	$28.000 - 7.224 = 20.776 \text{ €}$	$20.776 / 0,03 = 692.533 \text{ €}$

Ce cas illustre les concepts de base de l'analyse coût-utilité et montre comment ce type de réflexion s'intègre dans le choix de stratégies concurrentielles en tenant compte de l'efficacité thérapeutique, de la qualité de vie du patient, des préférences du patient et de la contrainte de ressources.

C - Analyse de sensibilité et actualisation

L'analyse de sensibilité permet de tenir compte de l'influence que pourrait produire le changement de valeur d'une des variables.

Dans notre exemple, si la différence artérioveineuse en oxygène est plus basse, les QALY pour les stratégies traitement médical avec et sans anti-coagulant augmentent à 3,68 et 3,63 respectivement (au lieu de 3,14 et 3,03). Une autre variable qui pourrait faire changer les résultats est la mortalité chirurgicale: si elle passe à 30%, les QALY chirurgicales baissent à 2,76 (au lieu de 3,17).

Ainsi après analyse de sensibilité, on remarque que le traitement médical reste le choix préféré.

Il est indispensable de prendre en considération dans l'analyse le facteur temps. Cela nécessite de choisir un cadre temporel et de fixer un taux d'actualisation.

Ce procédé permet d'apprécier la valeur actuelle d'un service qui sera effectué dans le futur. Il exprime la préférence d'une société entre la consommation ou l'investissement. La valeur actuelle du coût d'un traitement effectué aujourd'hui n'est pas équivalente à celle du même traitement effectué dans une décennie. Ainsi avec un taux d'actualisation i , un événement survenant dans n années a une valeur actuelle de $\frac{1}{(1+i)^n}$.

III – CONCLUSION

L'analyse de décision n'a pas pour objectif de modéliser le comportement humain en matière de décision. Elle n'apporte pas non plus la vérité scientifique sur un sujet déterminé (tableau

4). Elle permet d'apporter une aide à la décision dans un contexte d'incertitude en tenant compte à la fois des données épidémiologiques, des résultats d'études, et des opinions d'experts. Elle s'adresse autant à une question limitée dans le cadre de la relation médecin-patient qu'à un problème d'allocation de ressources en santé publique et représente un outil de nature scientifique dans l'arsenal des méthodes à la disposition des médecins.

Tableau 4 - Avantages et inconvénients de l'analyse de décision clinique

AVANTAGES	INCONVENIENTS
- Apporte une structure simple	- Encourage les simplifications réductrices
- Permet de combiner plusieurs sources de données	- Nécessite les données
- Autorise la considération de l'utilité (variable patient)	- Peu familier
- Permet d'examiner l'impact de données subjectives	- Consomme beaucoup de temps
- Sépare un large problème complexe en plusieurs plus petits plus faciles à gérer	- Fournit une représentation du raisonnement clinique
- Fournit une représentation du raisonnement clinique	

Bibliographie

Drummond M, O'Brien B, Stoddard G, Torrance GW. Méthodes d'évaluation économique des programmes de santé. 2^{ème} édition. Edition Economica 1998.

Torrance GW, Blaker D, Detsky A, Kennedy W, Schubert F, Menon D et al. Canadian guidelines for economic evaluation of pharmaceuticals. *Pharmacoeconomics* 1996;9:535-559.

Gold MR, Siegel JE, Russell LB and Weinstein MC. *Cost-effectiveness in health and Medicine*, Oxford University Press, New York, 1996.

Russell LB. Modelling for cost-effectiveness analysis. *Statistics in Medicine* 1999;18:3235-3244.

Keeler E. Decision trees and Markov models in cost-effectiveness research. In : *Valuing health care : costs, benefits and effectiveness of pharmaceuticals and other medical technologies*. Cambridge : Cambridge University Press;1995:185-205