

CONSIDERATIONS PHARMACO-ECONOMIQUES A PROPOS DES GLYCOPEPTIDES HEALTH ECONOMIC CONSIDERATIONS APPLIED TO GLYCOPEPTIDES

Jean-Jacques ZAMBROWSKI

Correspondance :

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques
Université René Descartes-Paris 5
Service de Médecine Interne
CHU Bichat – AP-HP – Paris
jj.zambrowski@medisys-intl.org

INTRODUCTION

Se fondant sur le caractère exclusivement scientifique et éthique de leur démarche professionnelle, les médecins ont longtemps refusé de s'impliquer dans les questionnements économiques liés à leur activité, considérant que cela ne concernait que les personnels administratifs, les comptables, voire les responsables politiques. Pourtant, l'économie ne se limite pas à des questions d'argent. Issu du grec οικος *la maison* et νομια *la règle*, le terme économie renvoie à la notion de gestion des ressources. L'économie de santé vise à faire le meilleur usage de la ressource disponible, tant humaine que matérielle et financière. Il ne s'agit donc pas de dépenser MOINS mais de dépenser MIEUX.

Ainsi, ne considérer que le coût d'acquisition d'un médicament est trop restrictif. En effet, le coût réel engendré par le choix d'un médicament est en fait une somme de coûts : coût du produit (durée effective du traitement et du séjour, relais ambulatoire...), coût de la préparation, coût de l'administration et de la surveillance. A ceux-ci, il faut encore ajouter le coût des effets indésirables et des échecs, sans parler des coûts indirects (perte de travail ou d'activité) et des coûts intangibles (pretium doloris, perte de chance...), plus difficiles à quantifier. Il faut donc considérer l'ensemble des divers coûts exposés au niveau du service de la pharmacie, de l'unité de soins, de l'établissement, du système de santé/assurance maladie et de la collectivité.

Il est étonnant de constater que peu d'études intègrent les différences de coût entre les différents modes d'administration parentérale. Un travail de M. Lambert et coll. (Marseille) publié en 1998 montre qu'une perfusion coûte près du double du prix de revient d'une injection intraveineuse (IV).

Une étude conduite à l'hôpital Cochin (AP-HP) par C. Belouet et coll. (1999) compare les rapports coût/utilité des dispositifs veineux de longue durée. Il s'agit d'une modélisation comparant 3 stratégies : pose répétitive de cathéters périphériques, chambre implantable et cathéter tunnelisé à manchon. Le coût direct médical déterminé par les auteurs inclut prix + pose + retrait + complications ; l'utilité est évaluée par rapport à l'efficacité, selon l'« espérance » d'utilisation d'un an et la qualité de vie sous traitement [1]. Les auteurs concluent à la nette supériorité de la chambre implantable sur les deux autres modalités.

Pourquoi une politique d'usage des antibiotiques ?

Les raisons qui ont motivé la politique d'usage des antibiotiques sont écologiques et économiques.

La consommation des antibiotiques augmente régulièrement ; parallèlement les résistances s'accroissent également, générant des coûts élevés. En fait, Steinke et coll. ont démontré qu'il existait un lien statistiquement valide entre les deux phénomènes, établissant ainsi une relation de causalité [2]. Aux USA, les dépenses liées aux résistances ont été

valorisées à 200 millions \$ par an, avec un coût des soins hospitaliers prolongés de 30 milliards \$.

Le constat est le même au Canada où le coût direct des résistances est évalué entre 8 et 15 millions \$, auquel s'ajoute un surcoût par rapport au coût de la même infection sans résistance bactérienne de 6 à 9 millions \$, plus 6 millions \$ dus aux mesures de dépistage à l'admission et 10 millions \$ pour les mesures de contrôle.

En France, on peut estimer le surcoût moyen d'une infection nosocomiale à staphylocoque doré résistant à la méticilline à 100 – 200 € par jour, hors coût de l'antibiothérapie spécifique par glycopeptides. L'antibiothérapie ne représente que 4% du coût moyen total de ces infections, 1% étant représenté par les examens bactériologiques et les 95% restants étant dus aux frais de séjour hospitalier.

Les services de réanimation et de chirurgie ont la plus forte incidence d'infections nosocomiales. Parmi celles-ci, les infections du site opératoire représentent la 3ème cause en terme d'incidence, et la première cause de morbi-mortalité en chirurgie. Elles augmentent la durée d'hospitalisation de 5 à 15 jours et constituent les infections les plus coûteuses (500 millions € / an).

Application des études pharmaco-économiques aux glycopeptides.

Des études de minimisation des coûts sont donc nécessaires pour ce type d'infections.

Elles visent à comparer des stratégies thérapeutiques ayant un bénéfice clinique équivalent, pour un type donné d'infection. L'efficacité bactériologique et clinique des deux antibiotiques que sont la vancomycine et la teicoplanine étant reconnue équivalente, les études s'attachent donc à comparer les coûts directs et indirects générés par leur mise en œuvre et par leurs effets indésirables.

S'agissant de ces deux antibiotiques, on peut citer le travail français de Pham Dang et coll. [3] qui a comparé les coûts réels liés au traitement d'infections ostéo-articulaires à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) par vancomycine IV et teicoplanine IM, dans le cadre d'un protocole expérimental portant sur la voie d'administration. Relevant les coûts engagés

pour l'acquisition, l'administration, le suivi biologique et la prise en charge des éventuelles complications, les auteurs ont comparé deux protocoles : vancomycine + fucidine *versus* teicoplanine + fucidine. Cette dernière association se révèle nettement moins onéreuse que la première, du fait de la différence très significative des durées d'hospitalisation rendue possible par le relais ambulatoire du traitement comportant la teicoplanine. En effet, les patients du premier groupe ont été hospitalisés pendant 23 jours en moyenne, contre seulement 9 dans le deuxième groupe, dont les patients ont poursuivi leur traitement en ambulatoire; l'économie en coût global est manifeste.

Différentes études ont été menées afin d'évaluer l'efficacité de la teicoplanine en traitement ambulatoire. Déjà en 1993, Craven et coll. [4], lors d'une étude de recherche de dose dans les infections ostéo-articulaires, avaient montré une économie moyenne de 8200 \$ par patient, liée à l'administration hors de l'hôpital (valeur estimée à partir des forfaits de remboursement). Un peu plus récemment, Graninger et coll. [5] ont démontré l'intérêt d'un traitement ambulatoire par teicoplanine, 3 fois par semaine, dans les infections osseuses. Les résultats thérapeutiques étaient bons (84% de succès clinique) avec un nombre limité d'effets secondaires (6 patients). L'économie engendrée par ce type de traitement était de 60 000 \$ par patient traité. Ces résultats ont été confirmés par Carbone et coll. en 2002 [6], qui concluent en un rapport coût - efficacité très favorable au traitement par teicoplanine en 3 fois par semaine.

L'arrivée de nouvelles molécules administrables par voie orale renforce encore l'intérêt d'une prise en charge ambulatoire. Parodi et coll. [7] ont étudié l'impact économique du remplacement précoce de la vancomycine par le linézolide chez 177 sujets traités pour infection à SARM. Plus de la moitié des 130 patients mis sous linézolide, dont 53 % ont pu quitter l'hôpital pour poursuivre leur traitement en ambulatoire. La réduction des durées de séjour a permis une économie de 220 181 \$. Sur le même registre, une étude de Nathwani et coll. [8] a comparé la prise en charge ambulatoire d'infections ostéo-articulaires par teicoplanine ou linézolide. Le relais ambulatoire a montré un

coût significativement moins élevé que pour les patients maintenus à l'hôpital. Pour une efficacité clinique analogue, la prise en charge par teicoplanine entraînait un coût de traitement de 2546 £ contre 3600 £ pour les patients traités par linézolide.

D'autres études, menées chez des patients neutropéniques, retrouvent un intérêt économique à l'utilisation de la teicoplanine (par rapport à la vancomycine), le coût d'achat supérieur de la teicoplanine étant compensé par une moindre survenue d'effets secondaires et une plus grande facilité d'emploi.

Une importante étude conduite en France par l'équipe de Th. Lebrun à Lille [9] montre que comparée à la vancomycine, au prix d'acquisition moins élevé, la teicoplanine présente un coût total comparable lorsque sont prises en considération les dépenses imputables à la préparation et à l'administration, ainsi qu'à la surveillance et à la prise en charge des effets indésirables. Cette étude souligne, en particulier, que la poursuite du traitement en ambulatoire libère un montant de ressources non négligeables pour l'hôpital.

A la recherche de l'efficience, au-delà de la seule efficacité

Plus généralement, la Conférence d'Experts réunie par la Société Française d'Anesthésie Réanimation en 2004 à propos de l'antibiothérapie probabiliste des états septiques graves concluait que "le coût du traitement, même s'il ne représente pas un critère prépondérant, doit être intégré dans la discussion, de façon à orienter le choix vers un moindre coût, à efficacité équivalente."

En fait, il s'agit d'aller plus loin dans la rigueur de la démarche thérapeutique, qui doit prendre en compte ici non seulement la recherche de la meilleure efficacité globale, qui englobe le bénéfice clinique et la tolérance, mais aussi la recherche de la meilleure conduite quant à l'écologie bactérienne, qui prend en compte non seulement la sensibilité démontrée des germes isolés mais aussi la gestion prospective des résistances. Le troisième élément du trépied se doit d'être aujourd'hui la préoccupation d'économie, prise au sens

global du terme, c'est-à-dire la recherche du meilleur usage de la ressource humaine, matérielle et financière.

Les recommandations et les études tunisiennes marquent l'importance de l'économie.

Un collège d'experts, formé par le Laboratoire de recherche sur la résistance aux antibiotiques, la Société Tunisienne de Pathologie Infectieuse, la Société Tunisienne d'Orthopédie et la Société Tunisienne de Rhumatologie, ont récemment publié les recommandations relatives à la prise en charge des infections ostéo-articulaires. Ce guide de bonne pratique prend en compte les données économiques. Citant les antibiotiques pouvant être prescrits au cours de ces infections, les auteurs indiquent cependant que leur analyse n'indique que les coûts d'acquisition des antibiotiques, évalué selon la nomenclature hospitalière, et pour des posologies moyennes. Très opportunément, il est souligné qu'il faut tenir compte des posologies effectivement nécessaires, comme de la nécessité de recourir dans certains cas à des doses de charge en débit de traitement.

Plus généralement, les experts tunisiens rappellent trois points importants :

- Le critère économique est important à prendre en compte dans la prescription d'une antibiothérapie.
- Une analyse économique plus complète devrait tenir compte du coût des consommables pour les antibiotiques à administration parentérale et du coût des éventuels effets indésirables.
- Les antibiotiques ayant une bonne biodisponibilité par voie orale doivent être privilégiés car ils permettent de raccourcir la durée de l'hospitalisation.

CONCLUSION

Les glycopeptides sont des antibiotiques dont l'intérêt bactériologique et clinique justifie l'utilisation en milieu hospitalier. Le coût d'acquisition, souvent jugé onéreux, doit s'inscrire dans une analyse plus large du coût global. Celle-ci doit intégrer, en particulier, les coûts induits par le nombre d'injections quotidiennes et le suivi biologique, ainsi que le

coût des effets indésirables. Il faut souligner ici que quel que soit le coût d'acquisition de l'antibiotique choisi, il représente à peine 5% du prix de revient réel d'une journée d'hospitalisation pour une infection sévère telle qu'une infection à SARM [10].

« *A efficacité égale et moindre risque d'effets indésirables, les traitements ambulatoires se révèlent toujours moins chers que les traitements poursuivis à l'hôpital* » [11].

Ainsi, comparée à la vancomycine au prix d'acquisition moins élevé, la teicoplanine présente un coût total comparable lorsque sont prises en considération les dépenses imputables à la préparation et à l'administration, ainsi qu'à la surveillance et à la prise en charge des effets indésirables. Le relais ambulatoire possible avec la teicoplanine renforce cet intérêt économique, sans préjudice pour l'efficacité et exposant moins au risque nosocomial. La poursuite du traitement en ambulatoire libère, en plus, un montant de ressource non négligeable pour l'hôpital. L'impact favorable sur la disponibilité des lits pour d'autres patients justiciables d'une antibiothérapie en milieu hospitalier est à souligner.

Le recours à un glycopeptide dans le traitement d'une infection à SARM et autre germe sensible doit être avant tout dicté par les données épidémiologiques, bactériologiques et cliniques. Les paramètres économiques doivent également être pris en compte. Toutefois, importe de souligner que le coût d'acquisition d'un antibiotique ne saurait en tant que tel être considéré comme un critère de choix.

A résultat médical équivalent, la préférence doit être donnée à la stratégie antibiotique la plus efficiente en termes de coût global. Il convient de réaliser ici un arbitrage au niveau permettant d'intégrer l'ensemble des ressources engagées, au niveau de l'unité de soins, de la pharmacie, de l'hôpital dans son ensemble, de l'assurance maladie et plus largement de la collectivité.

Les règles de bonne pratique doivent conduire à privilégier, à efficacité et sécurité thérapeutiques égales, les traitements autorisant les durées de séjour les plus courtes, assorties si nécessaire d'un relais ambulatoire.

RÉFÉRENCES

- 1- C. Belouet, P. Bonnichon, M.C. Douard, D. Maroudy, G. Vidal-Trecan. Elements for cost/utility analysis of long term intravenous devices. *Path Biol* 1999 ; 47 : 282-7.
- 2- D. Steinke, A. Emslie-Smith, P. Boyle, H.K. Young, G. Macfarlane, P. Davey. Association between Antibiotic Resistance and Community Prescribing. A Critical Review of Bias and Confounding in Published Studies. *Clin Infect Dis* 2001 ; 33 : S193-S205
- 3- C. Pham Dang, F. Gouin, S. Touchais, C. Richard, G. Potel. Le coût comparatif du traitement par vancomycine versus teicoplanine dans l'infection ostéoarticulaire à staphylocoques résistants à la pénicilline. *Path Biol* 2001 ; 7 : 587-96.
- 4- P.-C. Craven. Treating bone and joint infections with teicoplanin hospitalization vs outpatient cost issues. *Hospital formulary* 1993 ; 28 : 41-5.
- 5- W. Graninger, C. Wenisch, E. Wiesinger, M. Menschnik, J. Karimi, E. Presterl. Experience with outpatient intravenous teicoplanin therapy for chronic osteomyelitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995 ; 14 : 643-7.
- 6- E. Carbone, F. Nacinovich, D. Stamboulia. New therapeutic strategies with teicoplanin. *Medicina* 2002 ; 62 : 25-9.
- 7- S. Parodi, DC. Rhew, MB. Goetz. Early switch and early discharge opportunities in intravenous vancomycin treatment of suspected methicillin-resistant staphylococcal species infections. *J Manag Care Pharm*. 2003 ; 9(4) : 317-6.
- 8- D. Nathwani, G.D. Barlow, K. Ajdukiewicz, K. Gray, J. Morrison, B. Clift and *al*. Cost-minimization analysis and audit of antibiotic management of bone and joint infections with ambulatory teicoplanin, in-patient care or outpatient oral linezolid therapy. *J Antimicrob Chemother* 2003 ; 51 : 391-6.
- 9- B. Selke, B. Allenet, T. Lebrun. Evaluation médicoéconomique de la teicoplanine. *Revue de la littérature. Med Mal Infect* 2000 ; 30 : 441-8.
- 10- T. Kim, Pl. Oh, AE. Simor. The economic impact of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Canadian hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001 ; 22 : 99-104.
- 11- AD. Tice, PA. Hoaglund, B. Nolet B, PS. McKinnon, E. Mozaffari. Cost perspective for outpatient intravenous antimicrobial therapy. *Pharmacotherapy* 2002 ; 22 (2 Pt 2) : 63S-70S