

L'évaluation économique de la sparfloxacin

Rapport

R. Launois¹

RESUME

L'évaluation économique de la sparfloxacine a été conduite en s'efforçant d'appliquer, pour la première fois à notre connaissance en ce domaine, les dispositions édictées par le décret du 29 mars 1993. Cette nouvelle molécule a été à la fois confrontée au produit le plus vendu dans l'indication de pneumonie communautaire (l'Augmentin), à une classe thérapeutique nouvelle et très prescrite malgré le coût élevé qu'elle entraîne pour l'assurance maladie, (les céphalosporines de troisième génération), et à un macrolide, ancien et peu cher.

Cette étude s'appuie à la fois sur l'observation des attitudes pragmatiques des médecins traitants en médecine ambulatoire (THALES, observatoire épidémiologique permanent) et, pour deux des quatre comparateurs choisis, sur les résultats incontestables d'un essai randomisé de grande dimension (AT 306 : 808 patients). Sachant que la validité externe des essais cliniques est limitée par les conditions de recrutement des sujets inclus, nous avons cherché à en généraliser les résultats à partir de la diversité de la prévalence des différentes bactéries observées dans des études épidémiologiques reconnues (Woodhead, Berntsson, Blanquer), l'approche décisionnelle fournissant le cadre analytique d'une analyse de sensibilité rigoureuse.

Il apparaît, à l'issue de cette modélisation, que le différentiel d'efficacité observé au profit de la Sparfloxacine dans l'essai précité sur les différents types de germes se traduit par une réduction du nombre des échecs, quel que soit le profil épidémiologique de la population traitée. En termes de coûts, il en résulte à la fois une économie en termes de soins ambulatoires évités et une moindre dépense d'hospitalisation par rapport aux comparateurs choisis.

Dans ce contexte, rechercher le prix de la Sparfloxacine qui égalise son espérance de coût et celle des autres antibiotiques de référence procède d'une démarche conservatrice. Le prix d'équilibre que l'on pourrait considérer comme « juste » serait alors de 544 francs, en retenant l'Augmentin comme produit de référence. Alors qu'en toute logique il aurait été possible de prendre une céphalosporine de troisième génération (les seules céphalosporines valables dans cette indication), dont le montant des ventes dépasse 20 % dans la pneumonie. Si l'on s'en tient à la stratégie de recherche adoptée, ce prix permettrait au laboratoire de bénéficier pleinement des économies qu'il contribue à dégager. Mais en toute objectivité ? on ne voit pas pourquoi il en serait le bénéficiaire exclusif, la collectivité doit également tirer parti de l'amélioration de productivité ainsi réalisé. Pour obtenir un partage plus avantageux pour cette dernière, une seconde hypothèse de prix a été introduite ? 500 F : dans le cadre de celle-ci, quels que soient les paramètres sur lesquels une analyse de sensibilité unidimensionnelle a été conduite, la Sparfloxacine reste « dominante » au sens propre du terme : son espérance de coût est inférieure, pour une espérance d'efficacité démontrée comme étant au moins égale.

INTRODUCTION

Au terme de la dernière enquête décennale du CREDES (1980)¹ effectuée auprès des ménages, l'incidence annuelle de la pneumonie communautaire en France était estimée à environ 250 000 cas, soit un taux de 4,5 pour mille adultes, chiffre proche de l'estimation faite par Woodhead² en Grande-Bretagne (4,7 pour 1 000), fondée sur une étude menée auprès de 29 généralistes pendant un an. Malgré les progrès obtenus grâce à l'antibiothérapie, la pneumonie est encore une maladie mortelle. Dans toutes les études, le décès survient à l'hôpital. Selon les pays, 17 à 20 % des pneumonies doivent être, tôt ou tard, traitées à l'hôpital²⁻³⁻⁴⁻⁵ les taux de décès allant de 3 %² à 6 %⁶ (pour des patients âgés de moins de 74 ans), à 13³⁻⁵ et 15 %⁷, voire même à 21 % dans l'étude d'Halifax⁸ et à 22 % en réanimation⁹. En France, chez les personnes âgées, les pneumopathies

aiguës représentent la première cause de mortalité par infection¹⁰. Diminuer le nombre d'échecs des traitements est un véritable enjeu de santé publique.

Il importe de savoir quel est l'antibiotique qui permettrait le mieux d'atteindre cet objectif, dans des conditions satisfaisantes pour la collectivité. Cette étude a pour objectif d'étudier dans quelle mesure le coût légitimement occasionné par la mise à disposition d'une nouvelle fluoroquinolone, la Sparfloxacin, destinée à être utilisée en milieu ambulatoire, peut être compensé, pour la sécurité sociale, par des économies réalisées sur le traitement, en ville ou à l'hôpital, des échecs ainsi évités.

Il est apparu d'emblée qu'un grand nombre de facteurs contribuaient à l'attitude « probabiliste et lacunaire » adoptée par le corps médical dans le traitement ambulatoire de cette pathologie. La prise en charge de la pneumonie est entourée d'une quadruple incertitude :

- Le médecin, face à des signes de pneumonie, ne peut recourir aux investigations paracliniques, car il doit traiter en urgence. Son attitude est donc très pragmatique, il fait état d'une « suspicion de pneumonie », qu'il soigne le plus souvent avant d'avoir véritablement la preuve de son existence.
- A fortiori, l'étiologie lui est inconnue, les germes ne sont pas identifiés. Si, dans un tableau clinique évoquant une pneumonie franche¹¹, il a tout lieu de suspecter une origine pneumococcique, l'étiologie d'une pneumonie atypique est beaucoup plus difficile à prévoir. L'inadéquation de l'antibiotique prescrit au « germe causal » se traduit par une persistance des signes cliniques et impose un changement de traitement.
- Le terrain joue également un rôle déterminant. « L'âge, une maladie générale ou loco-régionale sont autant de facteurs de gravité malgré une adéquation théorique de l'antibiotique au germe¹². Il faut donc distinguer les attitudes thérapeutiques selon l'importance des facteurs de risque et la multiplicité des co-morbidités.
- Enfin, les thérapeutiques de référence sont en perpétuelle évolution, du fait de l'innovation technologique d'une part, et des modifications dans le temps de la sensibilité des germes aux antibiotiques. L'outil d'évaluation doit être capable de s'adapter à cet état de choses.

Ce faisceau d'incertitudes nous a conduit à utiliser la seule technique qui permette d'en assurer la maîtrise : l'analyse décisionnelle. Les données qui permettent de mener celle-ci à bien sont extraites de quatre sources différentes : la littérature épidémiologique, les essais cliniques, les banques de données de médecine ambulatoire (THALES) et des banques de données hospitalières déjà constituées sur deux établissements de l'Assistance Publique de Paris, Antoine-Béclère et Hôtel-Dieu.

L'étude THALES sur le traitement ambulatoire de la pneumonie, de même que l'étude sur les coûts hospitaliers de J.M. Fessler, ont fait l'objet de rapports séparés.

PREMIERE PARTIE : METHODES

1. CADRE ANALYTIQUE

1.1 Outils d'analyse

L'arbre de décision et l'analyse coût-efficacité marginale sont les outils de référence à utiliser.

Le premier travail consiste à recenser les stratégies possibles et les paramètres-clés, épidémiologiques ou cliniques, pouvant avoir une incidence sur le résultat et le coût du traitement dans l'indication concernée. Le problème thérapeutique est décomposé spécifiquement à l'aide d'un arbre de décision qui comporte trois types de nœuds : les nœuds de choix, les nœuds aléatoires et les nœuds terminaux. Les embranchements issus des premiers correspondent aux différentes possibilités d'action thérapeutique (par exemple, le choix d'un antibiotique). Les branches émanant des nœuds aléatoires représentent les divers événements qui peuvent survenir à l'issue des initiatives prises (échec de la première antibiothérapie, deuxième traitement de ville, ou envoi à l'hôpital, etc ...). Enfin, les nœuds terminaux enregistrent à la fois les résultats obtenus et les coûts.

Pour chaque modalité de traitement envisagé, il est calculé une espérance globale d'efficacité et une espérance globale de coût. Pour ce faire, on part des nœuds terminaux où sont inscrits conjointement le coût du traitement et les résultats obtenus. On calcule pour chaque nœud aléatoire la valeur des branches qui en sont issues en multipliant la valeur du nœud terminal par la probabilité de la branche en question et en sommant les produits correspondants. La valeur de chaque nœud aléatoire est donc égale à la somme des valeurs de chacune des branches (procédure du calcul de la moyenne). La remontée de l'arbre s'effectue en descendant des plus hautes branches vers les racines, chaque nœud aléatoire distribuant à son tour sa valeur à la branche à laquelle il est attaché (procédure du chaînage arrière).

Par hypothèse, ces stratégies sont mutuellement exclusives, c'est-à-dire qu'elles ne peuvent pas être mises en œuvre simultanément dans le cadre d'une même indication. Au remplacement d'un antibiotique par un autre correspond à la fois une variation des dépenses et une modification de l'efficacité. Dans les deux cas, il s'agit d'un différentiel de valeurs moyennes nettes. Différentiel parce qu'on ne mesure que les écarts entre les deux stratégies, valeur moyenne puisqu'il s'agit d'un calcul d'espérance mathématique fondée sur la probabilité de survenue des événements, valeur nette dans la mesure où le chiffre final intègre à la fois des contributions positives et négatives : le coût supplémentaire du traitement est calculé déduction faite des économies additionnelles qu'il permet de réaliser sur les soins évités ; l'efficacité du traitement est jugée à l'aune de l'impact négatif des effets indésirables qu'il provoque. Le quotient de ces deux grandeurs définit le ratio coût-efficacité marginal.

Pour classer les différentes stratégies les unes par rapport aux autres, le critère d'efficacité utilisé a été celui de dominance forte : toute stratégie qui est soit moins efficace à coût égal, soit plus chère à efficacité équivalente, doit être utilisée avec prudence, dans des indications très précises, la Sécurité Sociale n'ayant pas à subventionner des pertes d'efficacité ou à supporter des surcoûts sans bénéfice.

Une analyse de sensibilité en fonction des divers paramètres-clés du modèle a permis de vérifier la robustesse des conclusions. Dans le cas des antibiotiques, il s'agit là d'une étape fondamentale, compte tenu de la diversité des taux de prévalence des différents germes dont la littérature fait état et de la grande variabilité des résultats publiés en matière d'efficacité.

1.2 Champ de l'étude

L'évaluation se circonscrit au traitement par antibiothérapie, initié en ville, de la pneumonie communautaire. Certes, le praticien qui suspecte une pneumonie pourrait théoriquement adopter trois attitudes : « attentiste » (absence de traitement), « empirique » (traitement d'emblée, sans investigation), « étiologique » (traitement après confirmation étiologique du diagnostic). Or, la 4^{ème} conférence de consensus en thérapie anti-infectieuse reconnaît la légitimité de l'antibiothérapie empirique et on ne retrouve dans ses conclusions aucune allusion aux deux autres alternatives évoquées. L'analyse décisionnelle ne portera donc que sur les antibiotiques à choisir.

1.3 Recueil des données

1.3.1 Analyse des pratiques ambulatoires : le panel THALES

Une étude a été réalisée à partir du panel médical THALES (cf. rapport joint). Elle avait pour objectifs de réunir un certain nombre de données sur les modalités de prise en charge de la suspicion de pneumonie et d'évaluer les coûts de traitement ambulatoire relatifs à cette pathologie.

L'information réunie grâce à THALES recouvre 3 domaines :

- Description de la démarche du praticien : investigations diagnostiques, choix de l'antibiotique de première intention, mode de prise en charge des échecs (hospitalisation ou deuxième traitement en ville),
- Segmentation des patients en fonction de la gravité de la maladie et des facteurs de risque,
- Coûts des traitements ambulatoires, différenciés en fonction de la gravité de la maladie et de l'évolution sous traitement (échecs ou succès)

Descriptif de l'observatoire épidémiologique permanent

Le panel THALES est constitué d'un échantillon représentatif d'une centaine de médecins généralistes, qui saisissent l'intégralité des paramètres d'un dossier patient et du contenu des consultations sur un logiciel spécialement conçu à cet effet : caractéristiques d'âge et de sexe du patient, antécédents, signes cliniques, diagnostic précis, examens demandés, envoi au spécialiste, médicaments prescrits (spécialité, dosage, forme galénique, posologie/jour, nombre de boîtes prescrites).

Trois informations additionnelles ont été demandées aux médecins pour cette étude de la pneumonie :

- 1) Indication de l'hospitalisation réalisée à leur initiative : 1 = OUI, 2 = NON
- 2) Catégorisation du patient en 4 degrés de gravité : 1 = peu préoccupant, 2 = assez préoccupant, 3 = préoccupant, 4 = très préoccupant
- 3) Présence de 7 facteurs de risque spécifiques à la pneumonie, venant s'ajouter aux facteurs tabac et alcool déjà inclus : Sénilité, isolement, bronchite chronique concomitante, insuffisance respiratoire, insuffisance cardiaque, cancer, diabète

Le problème des visites

La procédure de routine THALES prévoit uniquement la remontée des données relatives aux consultations. Or, la pneumonie est une maladie aiguë pouvant présenter des formes graves, particulièrement chez les personnes âgées, interdisant un déplacement du malade chez son médecin. THALES a donc demandé aux médecins du panel de saisir également le contenu des visites effectuées pour motif de pneumonie. Cependant, du fait que le système n'est pas conçu à cet effet (l'ordinateur n'est pas portable, le médecin saisit donc à son retour les données) et qu'il s'agit d'une demande ponctuelle, il est clair que tous les médecins ne se sont pas pliés aux nouvelles directives et que le nombre de cas de visites est ici grandement sous-estimé.

Ainsi, de janvier à décembre 1992, 235 épisodes de pneumonie ont été remontés par THALES, dont 16 patients traités en ville sans antibiotique et 1 patient hospitalisé d'emblée ; 1 218 dossiers de patients traités par antibiothérapie ont pu être exploités, dont 186 consultations et 32 visites seulement, soit à peine 15 %. Or, les statistiques du SNIR faisaient état, pour 1990, d'un nombre total, toutes pathologies confondues, d'environ 75 millions de visites de généralistes et de 151 millions de consultations, soit 1 visite pour 2 consultations. Des estimations plus fines d'IMS-Dorema portant sur le regroupement grippe + pneumonie (code 387) font apparaître une proportion de visites s'élevant à 45 % des « diagnostics » ; dans la mesure où la pneumonie représente la forme la plus grave de ce regroupement de pathologies, on peut supposer que cette proportion pourrait être encore plus élevée. Nous avons néanmoins retenu le chiffre de 45 % de visites comme hypothèse de base.

Champ et durée du suivi

L'étude a porté sur l'ensemble des diagnostics de pneumonie entre lesquels pouvait se prononcer le médecin généraliste : broncho-pneumonie aiguë, pneumonie bactérienne aiguë, pneumopathies à germes bactériens précisés (enterobacter , haemophilus. ..), pneumonie virale, pneumopathies des viroses générales. Tous les épisodes de pneumonie enregistrés au cours des douze mois de l'année 1992 ont été extraits de la banque de données.

1.3.2 Coûts hospitaliers

Le coût des séjours a été évalué à partir de l'étude réalisée par J-M Fessler (Centre National de l'Équipement Hospitalier, CNEH), réalisée en 1989 et actualisée sur la base de l'indice d'évolution du coût des facteurs de production hospitalière. La référence sémantique utilisée pour identifier les séjours de pneumonie était : « pneumopathies aiguës bactériennes, code THESAM N° 20 078 ». L'étude de Fessler concerne deux centres hospitaliers - l'Hôtel-Dieu de Paris et l'hôpital Antoine-Béclère et a porté sur 76 séjours pour pneumonie recensés sur la période 88-89. 34 d'entre eux ne présentaient pas de diagnostics associés indicateurs d'une co-morbidité, contrairement aux 42 autres, pour lesquels 1 à 5 « autres diagnostics » venaient s'ajouter au diagnostic de pneumopathie aiguë bactérienne. Dans le premier cas de figure, on n'observait que 2 passages en réanimation, alors que dans le second, 10 séjours en réanimation étaient relevés.

2. STRUCTURE DE L'ARBRE DE DECISION

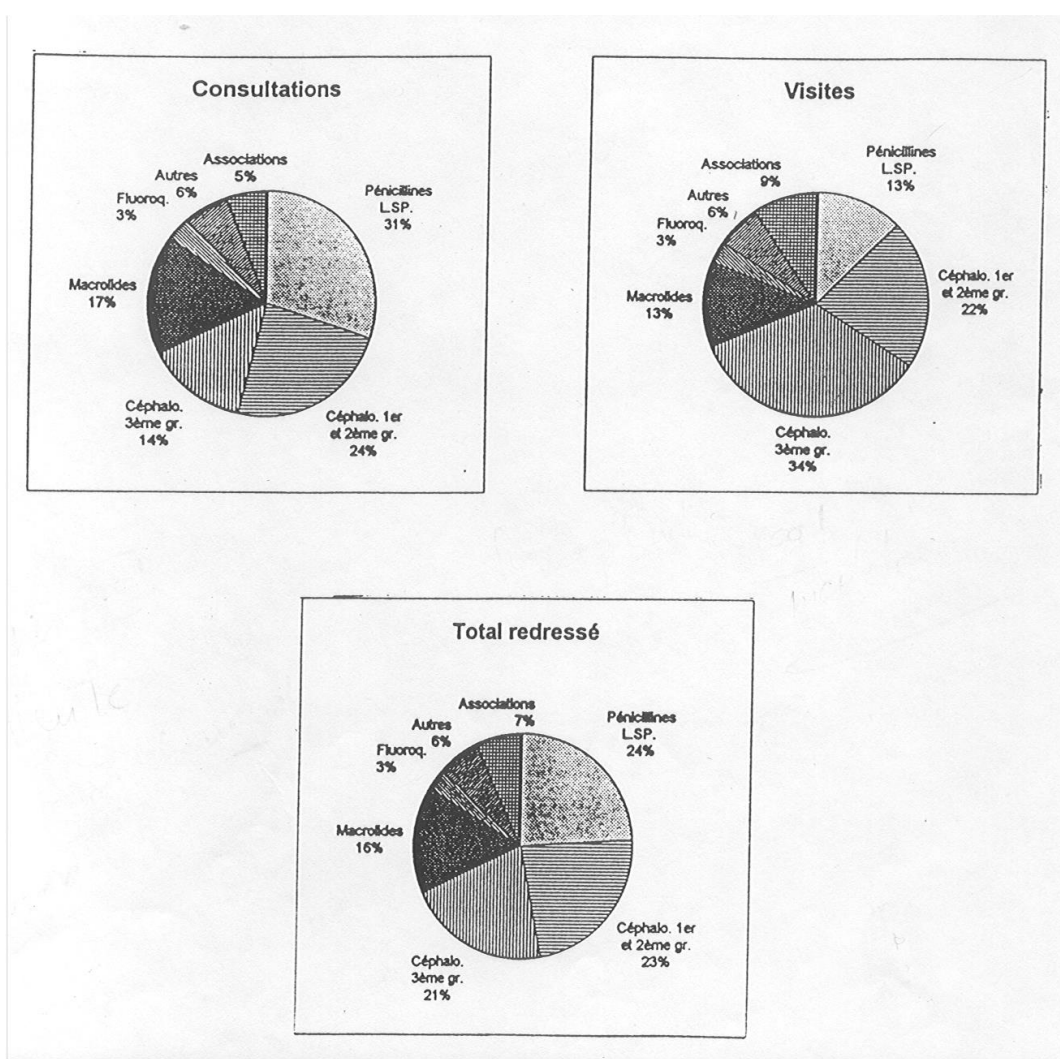
2.1 Construction d'un arbre de décision « pragmatique »

Au nœud d'origine de l'arbre, qui est un nœud décisionnel, figurent différents traitements antibiotiques entre lesquels peut choisir le médecin, lorsqu'il est confronté à une suspicion de pneumonie.

Ceci peut donner matière à une interrogation : le médecin ne prescrira-t-il pas des antibiotiques différents en fonction de la gravité du terrain ou des facteurs de risque rencontrés ? Si tel est le cas, il est clair que le nœud d'origine devrait alors être un nœud de chance, avec deux bras, « gravité + », « gravité - », et que le nœud décisionnel, correspondant au choix du traitement, ne viendrait qu'en second lieu. De plus, les traitements comparés différeraient entre les deux bras, certains étant réservés aux cas graves, les autres, aux cas non graves. Une telle approche est défendue par des experts tels que Léophonte¹¹. Celui-ci ne recommande le recours à la monothérapie que dans le cas de pneumonie franche et de pneumonie atypique, en l'absence de facteurs de risque : pénicillines A pour la pneumonie franche, macrolides pour les pneumonies atypiques, avec permutation des antibiotiques au 3^{ème} jour en cas d'échec. En revanche, sur les terrains fragilisés, le traitement en association, couvrant un spectre large, lui semble présenter les meilleures garanties.

Si ces recommandations étaient véritablement suivies par les praticiens de ville, le choix de l'antibiotique serait subordonné au tableau clinique initial : terrain fragilisé, terrain non fragilisé. En pratique, selon les enseignements de la banque de données THALES, cette attitude thérapeutique ne paraît pas être retenue sur le terrain. On observe en effet la prééminence des monothérapies, quelle que soit la gravité des signes initiaux ou les facteurs de risque présents. Par ailleurs, les mêmes classes thérapeutiques sont utilisées dans les deux cas, avec une montée en puissance des céphalosporines. Face à une situation à risque, les généralistes se bornent souvent à passer d'une forme orale à une forme injectable (cf. tableau détaillé sur la part des principaux médicaments en annexe 1).

Figure 1. Types d'antibiotiques prescrits par les généralistes en fonction de la gravité de la suspicion de pneumonie (source : THALES)



Nota : les résultats ont été redressés en accordant aux consultations (gravité -) un poids de 0,55 et aux visites (gravité +) un poids de 0,45, selon les informations IMS6Dorema pour grippe + pneumonie.

L'arbre reflètera donc cette réalité, un même antibiotique est utilisé quel que soit le terrain. Il est bien certain cependant que la réussite d'un tel traitement ne sera pas la même, suivant qu'il est appliqué sur un terrain fragilisé ou non. L'arbre de décision va permettre d'évaluer les performances et les coûts de cette stratégie pragmatique. Si les échecs sur le terrain fragilisé sont nombreux, il permettra de faire apparaître l'intérêt d'une monothérapie à spectre adapté.

2.2 Le choix des comparateurs

Nous nous en sommes tenus au libellé du décret 93-762 du 29 mars 1993 relatif aux spécialités remboursables :

« L'avis (de la Commission de Transparence) doit comporter notamment une comparaison du produit avec les produits de la classe thérapeutique de référence venant en premiers par le nombre de journées de traitement, avec le produit de cette classe le plus économique du point de vue du coût du traitement médicamenteux et avec le dernier produit inscrit dans la même classe ».

Cependant, la définition de la classe thérapeutique de référence pose plusieurs problèmes. Doit-elle être définie au premier niveau - l'antibiothérapie en général - , ou au deuxième niveau, en s'appuyant sur une classification plus fine comme celle d'EPHEMRA ? Dans la mesure où l'antibiothérapie devrait varier en fonction du terrain et de la gravité de la pneumonie, c'est la seconde solution qui nous a semblé devoir être retenue, car, comme nous l'avons vu précédemment, les recommandations formulées par les experts ne semblent pas correspondre à la pratique observée sur le terrain.

Tableau 1. Antibiothérapie ambulatoire dans la pneumonie sans facteurs de risque

Recommandations d'experts (Léophonte)	Pratique courante des généralistes (Thalès – 218 cas)
<ul style="list-style-type: none"> • Pneumonies franches : Pénicilline A 	<ul style="list-style-type: none"> • Pénicilline A 30 % (dont Augmentin) (10 %)
<ul style="list-style-type: none"> • Pneumonies atypiques : Macrolides 	<ul style="list-style-type: none"> • Macrolides 17 % (dont Rulid) (7,5 %)
	<ul style="list-style-type: none"> • Céphalosporines 38 % Dont C3G 14 % Orales 11 % Injectables 3 %
	<ul style="list-style-type: none"> • Autres monothérapies 10 % • Associations

Tableau 2. Antibiothérapie ambulatoire dans la pneumonie sur le terrain fragilisé

Recommandations d'experts (Léophonte)	Pratique courante des généralistes (Thalès)
<ul style="list-style-type: none"> • Associations 	<ul style="list-style-type: none"> • Associations 10 %
	<ul style="list-style-type: none"> • Céphalosporines 56 % dont C3G 34 % <i>Orales 15 %</i> <i>Injectables 19 %</i> • Pénicillines A 12,5 % • Macrolides 12,5 % • Autres 9 %

Au total, toutes formes de pneumonie confondues, les tétracyclines représentent 4 % des prescriptions d'antibiotiques dans la pneumonie, les pénicillines large spectre, 24 %, les macrolides 16 %. Les céphalosporines représentent dans leur ensemble 44 %, dont 21 % de type C3G et 22 % de céphalosporines de 1^{ère} et 2^{ème} génération. A l'heure actuelle, les fluoroquinolones ont une part négligeable. Si l'on s'en tenait aux instructions du décret, la classe thérapeutique de référence devrait être celle des céphalosporines, parmi lesquelles il conviendrait de sélectionner le produit le moins cher, celui qui est le plus fréquemment utilisé et le dernier admis au remboursement. Cependant, les céphalosporines de 1^{ère} et de 2^{ème} génération, compte tenu de leur spectre d'activité, ne sont pas recommandées dans la pneumonie communautaire.

Pour rester dans l'esprit de la réglementation, nous avons choisi le comparateur le plus prescrit parmi la classe thérapeutique venant en premier dans la pneumonie communautaire (les pénicillines à large spectre), c'est-à-dire l'Augmentin ; un comparateur ancien et peu cher, mais dont l'utilisation est justifiée dans les pneumonies atypiques, le Rulid, premier macrolide prescrit ; et enfin, deux céphalosporines de 3^{ème} génération, admises récemment au remboursement: une spécialité orale, l'Orelox, et une spécialité injectable, la Rocéphine.

Pour le premier comparateur, nous disposons des données de l'essai randomisé AT 306, qui compare l'efficacité de la Sparfloxacin avec celles de l'Amoxicilline + acide clavulanique. Les performances du second ont été estimées à partir du même essai, par assimilation à celles de l'Erythromycine, troisième bras de l'essai. En revanche, les taux d'efficacité des céphalosporines de 3^{ème} génération ont été estimés à partir de la littérature. Aucune d'entre elles n'était sur le marché en 1990, il était donc impossible de les intégrer dans un essai au début du développement clinique de la Sparfloxacin. Les comparaisons d'efficacité Sparflo-C3G seront donc indirectes.

Aucune fluoroquinolone actuellement disponible (Ofloxacin-Oflocet, Ciprofloxacin-Ciflox) ne fait partie des comparateurs retenus, compte tenu de leur spectre d'activité inadapté au traitement des pneumopathies communautaires.

2.3 Les paramètres épidémiologiques intégrés

A partir de l'analyse de la littérature et des données THALES, les chances de succès d'un traitement antibiotique ambulatoire d'une suspicion de pneumonie varient sous l'influence de trois paramètres épidémiologiques :

- La gravité du tableau clinique,
- La probabilité de se trouver en face d'un vrai positif,
- Le germe causal.

2.3.1. Gravité du tableau clinique et/acteurs de risque

« L'analyse des données THALES confirme que l'efficacité* est liée à la gravité du tableau clinique ($p < 0,001$). Celle-ci était appréciée à l'aide d'un score allant de 1 à 4, attribué par le médecin en fonction du caractère plus ou moins « préoccupant » du cas présenté. Comme on pouvait logiquement s'y attendre, les échecs* de l'antibiothérapie de première intention sont plus nombreux dans le groupe de sujets dont la gravité a été jugée préoccupante par le généraliste :

Tableau 3 . Taux de succès* de l'antibiothérapie ambulatoire de première intention en fonction de la gravité de la suspicion de pneumonie (source : THALES)

	Peu préoccupant		Préoccupant		Total		p
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	
Echec	20	10 %	5	62 %	25	11 %	0,0004
Succès	190	90 %	3	38 %	193	89 %	
Total	210	100 %	8	100 %	218	100 %	

* Le hiatus entre les recommandations des experts et la pratique quotidienne est très probablement en partie lié au fait que « ni les éléments cliniques, ni les éléments radiologiques ne permettent de prédire avec suffisamment de pertinence l'agent infectieux responsable » (Conférence de Consensus, Lille, 1991).

Nota: Rappelons que l'efficacité est évaluée, dans le cadre de THALES, en termes de « échec » ou « succès », en fonction de critères purement pragmatiques, les seuls que peuvent offrir des banques de données telles que THALES ou ARIANE (IMS-Dorema : selon nos conventions, il y a échec dans 3 cas : 1) le patient se voit administrer au cours du même épisode de pneumonie, un deuxième antibiotique ; 2) l'antibiotique de première intention est renouvelé 3 semaines ou plus après la première prescription ; 3) le patient est hospitalisé pour sa pneumonie. Tous les autres cas sont considérés comme des succès, y compris les patients qui ne sont vus qu'une fois par le médecin et ne sont pas revus par la suite. Il est clair que cette méthode surestime le taux de succès, puisqu'il est clair qu'un certain nombre de patients en situation d'échec pourront soit aller consulter un deuxième médecin, soit être hospitalisés sans que le médecin panéliste ne soit prévenu. C'est pourquoi les hypothèses de taux d'efficacité que nous avons intégré dans la modélisation ne sont pas basées sur les taux observés dans l'étude THALES, mais dans les essais.

De même, le taux d'échec est significativement lié à la présence de facteurs de risque : il passe de 7 % chez les sujets qui en sont exempts à 18 % chez ceux qui présentent au moins un des 10 facteurs étudiés.

Tableau 4. Taux de « succès » de l'antibiothérapie ambulatoire de première intention en fonction de la présence de facteurs de risque (source: THALES)

	Pas de F.D.R.		Au moins un F.D.R.		Total		p
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	
Echec	10	7	15	18	25	11	0,02
Succès	124	93	69	82	193	89	
Total	134	100	84	100	218	100	

De même, le nombre moyen de facteurs de risque est significativement plus élevé parmi les sujets en situation d'échec.

Dans l'arbre décisionnel, pour chaque thérapie envisagée, le premier nœud chance correspondra donc à la *gravité* du tableau clinique présenté. Deux bras sont distingués, les cas vus en consultation, et les cas vus en visite. L'analyse statistique des données THALES confirme en effet que la segmentation consultations/visites est un bon indicateur de la gravité et/ou des facteurs de risques présentés par un patient :

- L'âge moyen des patients vus en visite est significativement plus élevé que celui des patients vus en consultation (69 ans versus 43 ; $p < 0,0001$)
- Tous les patients dont le tableau clinique est jugé grave par le médecin ont été vus en visite: la différence est donc hautement significative entre visites et consultations ($p < 0,0001$).
- De même, la présence de facteurs de risque est significativement supérieure parmi les patients vus en visite ($p < 0,0001$) : 81 % ont au moins un facteur de risque, contre 31 % en consultation. Lorsqu'on compare la fréquence de la présence de chacun des 10 facteurs de risque analysés, on observe que celle-ci est significativement plus élevée parmi les patients vus en visite pour cinq d'entre eux: le facteur âge (> 65 ans) déjà signalé, l'isolement et la sénilité, mais aussi la bronchite chronique et l'insuffisance respiratoire.

Les consultations se retrouvent donc le plus souvent pour des sujets jeunes, sans antécédents, et un caractère « peu préoccupant », tandis que les visites sont effectuées lorsque le malade présente d'emblée un tableau grave ou des facteurs de risque. De plus, le taux d'échecs est également significativement plus important ($p < 0,01$) parmi les cas vus en visite (34 % versus 8 % en consultation), ce qui confirme le bien-fondé de l'option prise par le médecin de se déplacer au domicile du patient, et son appréciation de la gravité du cas. Les consultations et les visites seront donc retenues comme variables représentatives de la gravité du tableau clinique.

2.3.2 Vrais et/aux positifs

Le deuxième nœud de chance intègre l'incertitude liée au caractère pragmatique du diagnostic de pneumonie en médecine de ville. Le traitement est prodigué dès lors qu'une suspicion de pneumonie existe, sans que la présence de la pathologie soit établie. n existe donc des faux positifs, dont l'importance ne peut véritablement être appréciée de manière scientifique, mais dont il est difficile de dissimuler l'existence aux autorités de tutelle.

Une analyse de sensibilité sur la fréquence de ces faux diagnostics permettra d'en étudier l'impact. Rappelons que s'il existe une certaine proportion de fausses alarmes, il existe aussi de fausses sécurités lorsque des pneumonies latentes échappent au diagnostic du généraliste. Ces faux négatifs se retrouveront à l'hôpital, et le modèle ne peut les intégrer tant que l'étude est circonscrite au traitement ambulatoire de la suspicion de pneumonie.

2.3.3 Incidence des germes responsables

Les troisième, quatrième et cinquième nœuds de chance vont permettre d'analyser les possibilités de succès ou d'échec d'un antibiotique en fonction de l'incidence de chaque germe causal, sur lequel il est plus ou moins efficace. Les taux de succès ou d'échecs, pour un agent causal donné, seront obtenus à partir des essais réalisés en milieu hospitalier. En faisant varier l'incidence de cet agent causal pour refléter la réalité épidémiologique de ville, le modèle permettra de calculer, pour chaque antibiotique, différentes espérances d'efficacité.

Dans la littérature, la présentation des séries obéit généralement au schéma suivant : 1) on distingue tout d'abord les cas où un pathogène est identifié des autres. Les premiers incluent aussi bien les germes d'origine virale que bactérienne. Certaines séries précisent, lorsqu'un germe viral a été identifié, s'il coexiste ou non avec un germe bactérien. 2) l'incidence de chacun des pathogènes identifiés, y compris celle des virus, est généralement donnée en termes de pourcentage d'agents pathogènes identifiés.

Si on admet qu'en principe l'antibiothérapie n'est pas efficace sur une pneumonie virale, on pourrait être tenté de distinguer : 1) les pneumonies documentées bactériennes, 2) les pneumonies documentées virales (« pures », non associées à une bactérie), 3) les pneumonies non documentées, l'antibiothérapie ne devant être efficace que dans le premier et dans le troisième cas. Dans les faits cependant, il y a de fortes chances pour que les virus identifiés coexistent avec une bactérie, identifiée ou non. Nous serions donc tentés de regrouper les pneumonies virales avec les pneumonies à germe non identifié. D'ailleurs, en médecine de ville, le praticien est amené à prescrire un antibiotique de précaution, même lorsqu'il croit être en présence d'une affection de type viral. Ce choix méthodologique peut toutefois être contesté. Certains prétendent qu'on ne peut regrouper les cas de pneumonies non documentées, mais pour lesquelles l'antibiotique peut se révéler efficace, et les cas de pneumonies virales sans germe bactérien identifié, où en principe il n'agit pas. La solution d'un bras isolant celles-ci pourrait être envisagée, les résultats des essais permettront de légitimer ou non le choix de l'option retenue jusqu'à présent.

Reflétant cette option, le troisième nœud de chance donne naissance à deux bras, le premier correspondant aux germes bactériens identifiés (GI), le second, aux pneumonies à germe bactérien non identifié (GNI).

Les germes bactériens seront regroupés en 3 types :

- le *S. pneumoniae*,
- les pneumonies atypiques, ou « bande des 4 », à germes intracellulaires: *legionella pneumophila*, *mycoplasma pneumoniae*, *chlamydia pneumoniae* et *rickettsi*.
- les autres pneumonies bactériennes, comprenant l'*Haemophilus influenzae*, *Klebsiella*, le *E. Coli*, et le staphylocoque doré.

Afin d'étendre les possibilités d'analyse de sensibilité à des variations concomitantes de deux de ces types de germes, il faut éviter d'avoir plus de 2 branches à chaque nœud de chance. L'arbre comporte donc tout d'abord un quatrième nœud de chance, d'où émanent deux bras: Etiologies prédominantes

(ETPR), regroupant le *S. Pneumoniae* et les pneumonies atypiques, et autres pneumonies bactériennes (APB). Le bras ETPR aboutit à un cinquième nœud de chance, avec les deux bras *S.Pneumoniae* (SP) et « bande des 4 » (BD4).

2.4 Les événements cliniques

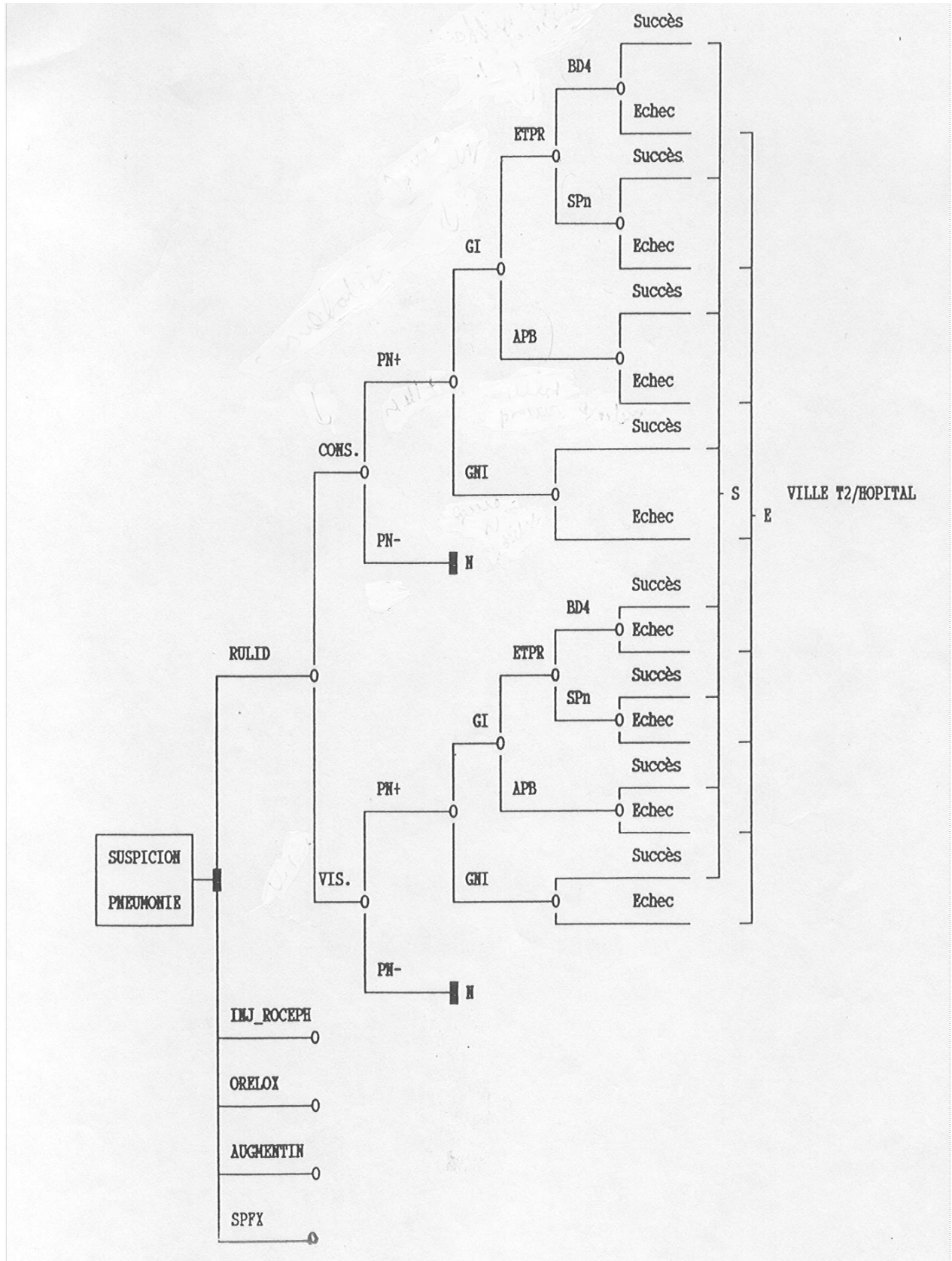
2.4.1. Succès / échecs

Sur chacun de ces groupes de germes, l'antibiotique de première intention peut être un succès ou un échec. L'efficacité globale de cet antibiotique, pour une combinaison donnée de germes, résultera de la somme des succès observés pour chacun d'eux dans les essais, pondérés par un coefficient égal au produit des probabilités de leur obtention.

L'arbre de probabilités correspondant à cette première série d'événements est représenté dans la figure 2. En résumé, Les séquences s'emboîtent ainsi :

- Le médecin, confronté à une suspicion de pneumonie, évalue la gravité et les facteurs de risque, en fonction desquels il opéra pour voir le patient en consultation ou en visite (premier nœud de chance).
- Dans l'un ou l'autre cas, il peut se trouver en face d'un vrai positif ou non (deuxième nœud de chance). Si non, la maladie se résoudra d'elle-même, le traitement apparaîtra comme un succès (nœud terminal).
- La pneumonie peut-être causée par un agent pathogène appartenant à l'un des 4 grands groupes distingués dans l'étude : « bande des quatre », *S pneumoniae* (ces deux groupes constituant les « étiologies prédominantes »), autres pneumonies bactériennes ou pneumonies à germes bactériens non identifiés (pneumonies virales comprises), (troisième, quatrième et cinquième nœuds de chance).
- Sur chacun de ces 4 groupes, correspondant à 4 branches distinctes, l'antibiotique évalué peut être un succès (nœud terminal) ou un échec (6^{ème} nœud de chance).

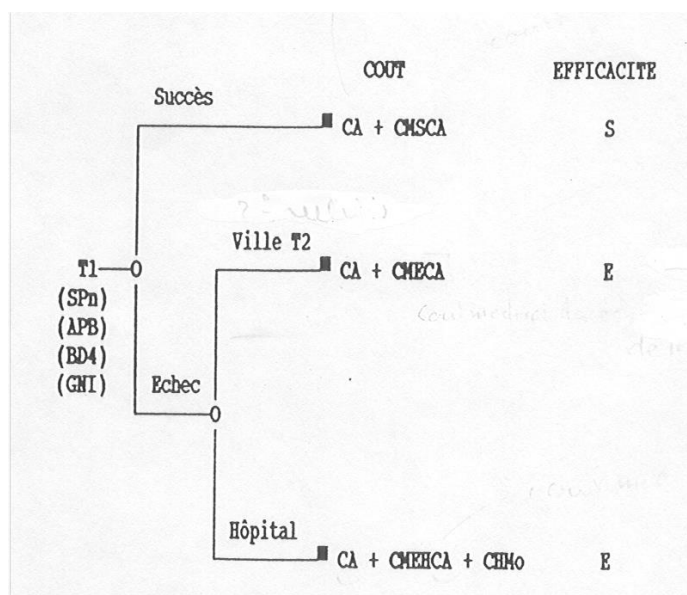
Figure 2. Suspicion de pneumonie traitée en ville : arbre décisionnel du traitement de première intention



2.4.2. Traitement des échecs

Par contre, sur les échecs se greffe une nouvelle arborescence, représentée par la figure 3. Le médecin peut soit prescrire une seconde antibiothérapie à domicile (VT2), soit adresser son patient à l'hôpital. Dans ce dernier cas, selon la gravité de son état, il est admis soit en réanimation, soit dans un service de pneumologie. Il peut soit décéder, soit survivre à son passage à l'hôpital. Dans le cas d'un traitement de l'échec en milieu ambulatoire, l'hypothèse a été faite d'une mortalité négligeable. Dans les rares séries de ville fournissant des données sur la mortalité, il apparaît en effet que les patients dont l'évolution est défavorable décèdent presque toujours à l'hôpital (Woodhead).

Figure 3. Sous-arborescence : traitement des échecs d'antibiothérapie de première intention



3. AFFECTATION DES PROBABILITES

3.1 Consultations/visites

Comme hypothèse de base, le chiffre de 55 % de consultations, relevé par IMS pour les contacts médecins-patients au titre de grippe + pneumonie (code CIM 387), a été retenu. La plage de variation adoptée pour vérifier la robustesse des résultats va de 35 à 75 %.

3.2 Vrais et faux positifs

Il est difficile d'évaluer les probabilités requises en ce domaine, la sensibilité et la spécificité du jugement clinique ayant rarement été évalué en médecine de ville. Dans l'étude ambulatoire de Woodhead², le critère d'existence de la pneumonie était la prescription d'antibiotique en présence de « nouveaux signes en foyer à l'examen thoracique », sans examen radio. Sur 236 patients inclus et suivis en détail, 224 ont pu être examinés à la radio dans les 7 jours suivant l'inclusion. 41 % de ces patients présentaient des signes nouveaux à la radio au moment de l'examen, 59 % des suspicions de diagnostic ne pouvaient donc être documentées. Une autre étude de Heckerling¹³, tentant d'établir des critères cliniques prédictifs de l'existence d'une infection pulmonaire, souligne que l'application de l'algorithme de décision aurait permis d'éliminer de 35 à 47 % des patients sans pneumonie.

Ces chiffres sont bien évidemment liés aux critères retenus, mais donnent une idée de l'importance potentielle du problème. Celui-ci peut expliquer la faiblesse des taux d'échecs observés dans THALES sur les consultations de ville par rapport à l'hôpital, la « maladie » se résorbant spontanément est enregistrée comme un succès. L'augmentation du taux de faux positifs dans le cadre d'une analyse de sensibilité pourrait permettre de se rapprocher des taux de succès observés à l'hôpital. On prendra comme hypothèse de base que le diagnostic est posé à bon escient dans le cas des visites, les suspicions de pneumonie y sont toujours supposées fondées. Pour les consultations, on retiendra comme hypothèse de base, pour la simplicité de la modélisation, un taux de faux positifs égal à zéro, et une plage de variation possible comprise entre 0 et 59 %.

3.3 Proportion de pneumonies bactériennes documentées et incidence des germes

○ *Choix des séries épidémiologiques de référence*

L'arbre permet d'explicitier les raisons des succès ou échecs que le médecin praticien se borne à constater sur le terrain. En effet, d'une part, on a déterminé, par les essais (AT 306 et AT 310) et/ou par la littérature, le taux d'efficacité des antibiotiques de référence sur chaque type de germes. D'autre part, on connaît le pourcentage de cas biologiquement documentés et l'incidence respective des germes observée sur l'ensemble de la population recrutée dans les essais de développement de la sparfloxacine que l'on peut rapprocher d'autres séries de ville publiées dans la littérature. A partir de ces informations, on peut obtenir, par simulation, l'espérance globale de succès des traitements comparés sur différents profils bactériologiques de pneumonie.

Les taux de prévalence des différents groupes de germes distingués dans le modèle sont ceux qui ont été observés sur l'ensemble de la population recrutée dans l'essai AT 306, qui portait sur des cas de pneumonies communautaires « tout venant » :

Germes bactériens non identifiés	60,5 %
Germes bactériens identifiés*	39,5 %
dont :	
s. Pneumoniae	46,9 %
Germes atypiques (« BD4 »)	17,3 %
Autres pneumonies bact. (APB)	35,8 %

Comme le souligne Mayaud¹⁴, les données étiologiques ont une importance capitale puisqu'elles permettent de guider la prescription de base en fonction des caractéristiques épidémiologiques observées dans le temps et dans l'espace. On observe en effet dans les séries épidémiologiques des variations très importantes dans la proportion de cas documentés comme dans la structure des agents pathogènes incriminés :

- L'importance relative des diagnostics effectués varie suivant les techniques d'investigations utilisées, lesquelles diffèrent par leur nature même, leur fiabilité et leur application plus ou moins systématique aux patients d'une série donnée,
- L'existence d'une épidémie au cours de l'étude majore la fréquence de certains germes, comme le mycoplasma pneumoniae (cf. British Thoracic Society)⁶ ou encore le chlamydia pneumoniae et le coxiella burnetti (cf. Mayaud).
- Les séries hospitalières majorent l'incidence des germes insensibles, et sous-estiment l'importance relative des bactéries usuelles, déjà décapitées par une antibiothérapie de ville (S. Pneumoniae).
- Enfin, certaines techniques d'investigations aboutissent à des erreurs par excès ; Mayaud cite notamment l'étude de Mc Farlane⁷, dans laquelle le diagnostic de S. Pneumoniae

s'appuie dans 80 cas sur 96 sur une coloration de l'expectoration, laquelle peut traduire un phénomène de colonisation. A l'inverse, le caractère incomplet de l'enquête microbiologique peut aboutir à des erreurs par défaut en fonction des impasses réalisées. Ceci a été démontré notamment pour le *legionella pneumophila* et le *chlamydia pneumoniae*.

Lorsqu'on cherche à rapprocher les données obtenues sur l'essai AT 306 et les chiffres de la littérature, il convient de prendre certaines précautions pour tenir compte de la variabilité des techniques d'investigations utilisées, de la fréquence avec laquelle une antibiothérapie a été instituée préalablement à l'investigation, et enfin de possibles différences d'étiologie entre les pneumonies traitées en ambulatoire et celles qui sont vues à l'hôpital, en pneumologie ou en réanimation.

3 types de séries sont disponibles :

- Les séries de réanimation,
- Les séries hospitalières,
- Les séries de ville.

Les séries de réanimation, généralement très bien documentées (jusqu'à 82 % de germes identifiés) (Woodhead 1985)¹⁵, paraissent peu utilisables dans notre étude: elles concernent des pneumonies graves et rares, ayant résisté à une première antibiothérapie.

Les séries hospitalières, plus fréquentes et mieux documentées que les séries de ville, font généralement apparaître une prédominance de *S. pneumoniae*, comme le souligne Mayaud dans sa revue de littérature, suivi de Influenza A et autres virus. Toutefois, dans la série de Fang³, les « autres pneumonies bactériennes » représentent près de la moitié des germes bactériens documentés. On observe d'autre part des incidences importantes de pneumonies atypiques: *legionella pneumophila* chez Blanquer (1991)¹⁶, *mycoplasma pneumoniae* chez Almirante (1985)¹⁷. Cependant, là encore, le tableau d'incidence des germes observé sur une cohorte de patients hospitalisés ne peut être considéré comme représentatif de la structure des germes de pneumonies « tout venant ». En effet, seuls 15 à 25 % des patients sont hospitalisés, soit pour traitement d'un échec d'antibiothérapie préalable - et on se retrouve confronté au problème de la sous-évaluation des germes les plus sensibles -, soit pour traitement de formes atypiques, hospitalisées d'emblée, et on est conduit à surestimer l'incidence de pathogènes responsables de formes graves et rares.

En définitive, les séries de ville paraissent les plus utilisables pour l'étude des pneumonies communautaires traitées en ambulatoire. Mayaud analyse 4 d'entre elles : Woodhead (1987)², Berntsson (1986)¹⁸, Blanquer (1991)¹⁶ et Erard (1991)¹⁹. Nous avons travaillé à partir de cette revue, sans toutefois utiliser directement ses chiffres. En effet, Mayaud, conformément à la présentation habituelle, inclut dans le pourcentage de pneumonies documentées les pneumonies virales - pour lesquelles seul un chiffre global est donné, sans qu'il soit possible d'isoler les pneumonies à étiologie virale sans germe bactérien associé (« pures ») - et les pneumonies bactériennes à germe identifié. Or, ce qu'il nous importe de connaître, c'est le nombre de pneumonies bactériennes documentées. Il nous a été possible de le retrouver pour les 3 premières séries, pour lesquelles les auteurs fournissent les précisions nécessaires.

Tableau 5. Epidémiologie des germes à l'origine des pneumonies communautaires traitées en ville

	Bemtsson (1986)		Woodhead (1987)		Blanquer (1991)	
n patients	54	%	236	%	48	%
Diagnostiques effectués	32	59	129	54,5	28	58
-Virus « pur »	4	7	24	10	10	21
PN bact documentées	28	52	105	44,5	18	37,5
dont SP	5	15	85	68	6	33
BD4	22	67	7	5,6	12	67
APB	6	18	33	26,4	-	-
PN non bact. ou non documentées	26	48	131	56	30	62,5

Pour maîtriser la variabilité de l'incidence de nos 3 types de germes bactériens, nous partirons de l'hypothèse de base et effectuerons une analyse de sensibilité dans le cadre de fourchettes définies par les termes extrêmes des principales séries de ville rencontrées. Les séries de Blanquer et Erard citées par Mayaud, faisant état d'une très faible pourcentage d'*haemophilus influenzae* (0 et 3 %), ont été prises en compte pour la fixation des bornes relatives aux APB (0 - 30 % du total des germes bactériens identifiés). Par conséquent, on fera varier l'incidence des « étiologies prédominantes » (= BD4 + *S. pneumoniae*) de 0,70 à 1.

Les trois séries de ville évoquées précédemment (Woodhead, Berntsson et Blanquer) ont été retenues pour fixer les bornes extrêmes des taux relatifs de *S. Pneumoniae* et BD4 (5 à 70 % du total des germes bactériens identifiés, soit, dans notre hypothèse où les étiologies prédominantes représentent 64 % du total, 7 à 93 % de celles-ci). Au sein des « étiologies prédominantes », on fera donc varier les BD4 de 0,05 à 0,95.

Note : En l'absence de données étiologiques fiables, on considérera pour l'instant que l'incidence des germes, en ambulatoire, est la même pour les deux branches « consultation » et « visites », bien que les populations prises en charge dans ces deux situations aient par hypothèse des caractéristiques épidémiologiques différentes. Par contre, dans les essais à venir, il conviendra de repérer l'incidence respective des 3 types de germes (et éventuellement des associations) dans les deux types de populations.

3.4 Taux de succès et taux d'échecs

- Sparfloxacin, Augmentin et Rulid

Les taux d'efficacité de ces 3 produits sont dérivés des essais AT 306 et AT 310.

Compte tenu des règles de classification en Succès et Non-Succès adoptées dans le cadre des analyses en intention de traiter (patients perdus de vue automatiquement classés en non-succès), les résultats d'efficacité utilisés sont calculés par rapport aux patients évaluables, considérés comme représentatifs de l'efficacité réelle des divers antibiotiques étudiés. L'érythromycine n'étant pas

utilisé en ambulatoire, ses résultats ont été assimilés à ceux du Rulid. Les taux obtenus figurent dans le tableau ci-après :

Tableau 6. Taux de succès observés dans les essais thérapeutiques de phase III (Dossier d'AMM)

Etiologie	Sparflo	Amox+ Ac clavulanique	Erythromycine
Pneumocoque	89 %	80 %	84 %
Bactérie intra-cellulaire « (BD4) »	92 %	79 %*	89 %
Autres étiologies bact.	96 %	86 %	90 %
Bactéries non identifiées	85 %	80 %	84 %

- L'efficacité thérapeutique de la Sparfloxacin (200 mg/jour après une dose de charge de 400 mg) intègre les taux de succès sur le pneumocoque obtenus au cours des 2 essais thérapeutiques AT 306 et AT 310, soit respectivement 85 % et 92 % des patients analysés selon le protocole à V3 (source : dossier d'AMM). Le pooling des taux de succès obtenu sur le *S. Pneumoniae* dans ces 2 essais conduit à un taux global de succès sur ce germe de 89 % des 1 137 patients évaluable.
- L'efficacité de l'Amoxicilline-acide clavulanique à la posologie de 1,5 g/jour sont dérivés de l'essai AT 306 (cf. dossier AMM). L'efficacité globale de cette association sur les pneumopathies dues aux bactéries intra-cellulaires (pneumopathies atypiques), soit 79 %, est artificiellement surestimée par les résultats cliniques, dans la mesure où le spectre naturel d'activité de cette association exclut formellement ces espèces bactériennes, ce qui paraît devoir s'expliquer par la caractère bénin de la maladie sous traitement, ou des problèmes de méthodologie diagnostique.
- L'efficacité de l'Erythromycine à la posologie de 1g × 2 / j observée sur les pneumocoques (84 %), ne rend pas compte des phénomènes de résistance apparus récemment. L'efficacité de cet antibiotique n'était pas mise en cause en 1990, lors du début du développement de la Sparfloxacin. Actuellement, il faut opposer la situation épidémiologique en Europe du Nord à celle observée en Europe du sud, France et Espagne : en France, 25 % des pneumocoques sont résistants aux macrolides, et leur activité est médiocre sur *HH. influenzae*. Ainsi, la famille des macrolides ne peut plus être considérée comme le traitement empirique de référence des pneumopathies communautaires, en particulier lorsqu'on suspecte une étiologie pneumococcique (Conférence de consensus, Lille, 1991). Le groupe de travail anti-infectieux de la Commission AMM a, en octobre et décembre 1992, souligné l'importance de ces phénomènes de résistance : « Il apparaît » raisonnable de considérer les macrolides comme une classe thérapeutique aux indications limitées, dans une optique probabiliste, aux sujets « sans facteur de risque, sans signes de gravité clinique, relevant d'un traitement ambulatoire, en l'absence d'événements cliniques évocateurs de syndrome pneumonique, a priori suspects de pneumopathies bénignes ». L'hypothèse d'efficacité retenue sur le pneumocoque - 84% -, et de 90 % sur les « autres étiologies bactériennes » sont donc extrêmement conservatrices.
- Concernant les céphalosporines de troisième génération, il faut remarquer que les données de la littérature sont peu nombreuses et que la méthodologie des essais thérapeutiques réalisées avec ces produits est largement différente de celle adoptée lors du développement clinique de la Sparfloxacin. En effet, le critère de jugement adopté au cours du développement de la Sparfloxacin était établi en « succès » et « non succès » sans catégorie intermédiaire de patients « améliorés », contrairement aux études

réalisées avec les céphalosporines. Or, il est évident que l'addition des taux de patients « guéris » et de patients « améliorés » augmente artificiellement le taux de succès global par rapport à la classification retenue dans les essais Sparfloxacin : « succès » (guérison) ou « non succès » (amélioration et échec). Aussi, 2 hypothèses d'efficacité des céphalosporines de 3^{ème} génération ont été adoptées, compte tenu de leur spectre d'activité identique à celui des beta-lactamines (amoxicilline-acide clavulanique).

Tableau 7. Hypothèses sur les taux de succès des céphalosporines de 3^{ème} génération (source : dossier d'AMM)

Etiologie	Cefpodoxime (Orelox)		Ceftriaxone (Rocéphine)	
Pneumocoque	80 %*	89 %**	93 %***	93 %***
Bactérie intra-cellulaire « (BD4) »	79 %*	79 %*	79 %*	79 %*
Autres étiologies bact.	86 %*	96 %*	86 %*	96 %**
Bactéries non identifiées	80 %*	80 %*	80 %*	80 %*

* Taux de succès obtenus par l'Augmentin

** Taux de succès de la Sparfloxacin

*** Taux de succès de l'Amoxicilline à la posologie de 3 g.

3.5 Traitement des échecs en ville ou à l'hôpital

Au vu d'un échec, le praticien est amené à prendre une décision, traiter avec un deuxième traitement antibiotique ou adresser son patient à l'hôpital. La banque de données THALES nous permet de représenter ce choix à l'aide d'un nœud de chance, dont les probabilités reflètent la fréquence relative des deux modes de prises en charge en pratique quotidienne. La probabilité d'hospitalisation par le médecin lui-même des patients en situation d'échec est de 0,36 pour les patients vus en visites, alors qu'elle est nulle sur les consultations.

Il est clair que ce chiffre sous-estime le taux d'hospitalisation réel pour échec : d'une part, la mention des envois à l'hôpital ne fait pas partie du protocole habituel du panel, source d'omissions probables. D'autre part, toutes les hospitalisations effectuées à l'initiative de quelqu'un d'autre, que ce soit le patient lui-même ou un membre de la famille, un autre médecin appelé en renfort, un service d'urgence, échappent complètement au champ de THALES. Nous avons donc cherché à rapprocher nos données de celles de la littérature.

Si l'on cherche à estimer le taux global d'échecs hospitalisés correspondant aux hypothèses retenues jusqu'ici, on observe que pour un pourcentage de 45 % de visites, avec un taux d'échec de 34 % chez ces patients et un taux d'hospitalisation de ces échecs de 36 %, le taux global d'échecs d'antibiothérapie ambulatoire hospitalisés s'élèverait à 5,5 %. Ce chiffre est à rapprocher d'une part de ceux publiés dans la littérature, d'autre part sur les statistiques publiées par les organismes officiels français.

- *Les données statistiques en France sur l'hospitalisation pour pneumonie communautaire*

D'après le SESI²⁰, en 1987, il y a eu 62 420 séjours pour pneumonie d'adultes de plus de 15 ans. Or, le CREDES¹ estimait, en 1980, l'incidence de la pneumonie (hors population institutionnalisée) à 250 000, dont environ 200 000 cas chez les plus de 15 ans. Il faut y ajouter les cas de pneumonie survenant chez les personnes âgées résidant en maisons de retraite. Si on estime donc l'incidence

totale de la pneumonie à 250 000 - 300 000 cas, on obtient un taux global d'hospitalisation de 20-24 %, ce qui correspond aux chiffres des autres pays :

- 17 % aux USA³
- 20 % en Suède⁴ et en Grande Bretagne²

Reste à estimer la proportion de ces hospitalisations qui correspond à des traitements d'échecs d'antibiothérapie de ville.

- *Les données de la littérature sur l'hospitalisation pour échec d'antibiothérapie ambulatoire dans la pneumonie communautaire*

Les pourcentages de patients hospitalisés ayant reçu une première antibiothérapie initiée en ville, relevés dans les séries, sont variables, allant de 15 %²¹ à 45 %⁶. Pour la France, on dispose d'une série de Lévy (1983-84)²² portant sur 116 patients, selon laquelle 32 % des patients hospitalisés pour pneumonie avaient déjà été soumis à un traitement antibiotique avant leur entrée à l'hôpital, et étaient donc en situation d'échec. Si on applique ce pourcentage d'un tiers d'échecs au taux global d'hospitalisation, estimé à 20-24 %, on aboutit à un taux de 6 à 8 % d'échecs de ville traités à l'hôpital.

On retrouve un chiffre convergent dans la série de Woodhead, qui comporte 236 patients : 198 (soit 84 %) ont été traités en ambulatoire par antibiothérapie, les 38 autres patients (16%) étant hospitalisés d'emblée. Au total, à la fin de l'étude, 52 patients auront du être hospitalisés, soit un taux global de 22 % d'hospitalisation. On en déduit donc que 14 patients ayant reçu une antibiothérapie préalable ont été hospitalisés pour échec, ce qui représente un taux d'hospitalisation des échecs de ville de 7 % (14/198).

En fonction de ces données, il paraît clair que le taux d'hospitalisation des échecs par les médecins de THALES pour les visites - soit 36 % - est sous-estimé, et aboutit à un taux global de 5,5 % d'hospitalisation de pneumonies ambulatoires pour échec, inférieur à la fourchette basse des taux estimés d'après la littérature. Nous avons donc adopté l'hypothèse d'un taux de 40 %, qui porterait le taux global d'hospitalisation pour échec à 6, 1 %, ce qui reste dans la limite basse des taux dont il est fait état ci-dessus.

3.6 Hospitalisation des échecs : fréquence du passage en réa

L'étude des séjours adressés à l'hôtel-Dieu et à l'hôpital Antoine Béclère pour pneumopathies aiguës bactériennes, en 1988 et 1989, révèle une fréquence de séjour en réanimation de 16 % (12 cas sur 76 séjours référencés)²³. Les autres patients sont hospitalisés en pneumologie. On observe en réanimation deux cas de décès, soit une probabilité de 0,17 contre 1 cas en pneumologie, soit une probabilité de 0,05.

4. CRITERES DE RESULTAT : EFFICACITE ET COÛT

4.1 Efficacité

Le critère de jugement retenu pour apprécier l'efficacité de l'antibiotique de première intention est un critère intermédiaire, le succès ou l'échec. Ces deux paramètres sont définis cliniquement et radiologiquement. Cliniquement, par le retour à l'apyrexie au 4^{ème} et au 5^{ème} jour, et par la disparition totale des signes respiratoires au 10^{ème} jour. Radiologiquement, par la normalité des clichés à trois semaines. Conformément aux protocoles définis lors des études de développement de

la Sparfloxacin, aucune catégorie intermédiaire n'est retenue entre ces deux termes extrêmes. Par convention, on notera le succès 1 et l'échec 0. Ce sont ces valeurs numériques que l'on portera sur chacune des branches terminales de l'arbre.

4.2 Coûts

En ce qui concerne les coûts, l'approche décisionnelle permet de dépasser la vision étrequée du coût journalier de traitement en chaînant la totalité des dépenses engendrées ou évitées à la suite de l'application d'un traitement.

4.2.1 Coûts ambulatoires

L'analyse de la banque de données THALES permet d'évaluer les coûts médicaux ambulatoires. Elle fournit le décompte en quantité des consommations médicales ambulatoires entraînées par la pneumonie :

- Consultations et visites (généralistes + envoi au spécialiste)
- Examens (actes en B et Z)
- Médicaments, avec analyse individualisée des coûts de l'antibiotique de première intention, des médications adjuvantes et, en cas d'échec, des traitements antibiotiques de deuxième intention, le nombre de boîtes achetées,
- Les actes infirmiers

Ces quantités ont été valorisées sur la base des cotations retenues par la Nomenclature Générale des Actes Professionnels, et de la valeur actuelle des lettres-clés (1992).

L'étude THALES a montré que le coût ambulatoire total différait significativement entre succès et échecs d'une part, consultations et visites d'autre part ($p < 0,0001$).

- L'analyse détaillée de la structure des dépenses médicales montre une différence statistiquement significative, lorsqu'on compare les patients vus en consultation et en visite, pour les honoraires médicaux (généraliste + spécialiste) et pour le coût total du médicament. Seul le coût des examens, bien que plus élevé pour les patients vus en visite, ne présente pas d'écart significatif. Selon THALES, le coût des antibiotiques - de première et deuxième intention - représente l'essentiel du coût de traitement médicamenteux de l'épisode de pneumonie : il est significativement plus élevé ($p < 0,0001$) pour les patients vus en visite, représentant 86 % du coût total du médicament. contre seulement 70 % dans le cas des patients vus en consultation.
- Le coût de traitement ambulatoire des échecs est près de 3 fois plus élevé que celui des succès; les médicaments représentant à eux seuls 74% du total (versus 70% pour les "succès").

L'expression de coût ambulatoire figurant en bout d'arbre - aussi bien pour les branches correspondant à des succès qu'à des échecs - comprend deux composantes : 1) le coût estimé du traitement antibiotique de première intention évalué, 2) les autres coûts ambulatoires (autres médicaments + consultations/visites + examens) encourus. Alors que le coût de l'antibiotique évalué, Cx, ne variera pas selon la trajectoire du patient (visite/consultation,

succès/échec), les « autres coûts ambulatoires » différeront selon les bras. 4 cas sont distingués, auxquels correspondent les variables de coût suivantes :

✓ Succès de consultation	CMSC	(coût médical des succès de consultations, hors ABI)
✓ Succès de visite	CMSV	(coût médical des succès de visites, hors ABI)
✓ Echecs traités en ville	CME	(coût médical des échecs traités en ville par AB2, hors ABI)
✓ Echecs hospitalisés	CMEH	(coût médical des échecs hospitalisés, hors ABI)

Nota : Il faut remarquer que les effectifs sur lesquels porte jusqu'à présent l'estimation du coût des échecs est très faible (25 en tout, dont 4 hospitalisés), et que les chiffres doivent être considérés avec prudence. Toutefois, il a paru nécessaire de distinguer les deux types de prise en charge des échecs, le coût ambulatoire étant très inférieur en cas d'hospitalisation.

Tableau 8. Coûts ambulatoires moyens (hors antibiotique de 1^{ère} intention) par patient traité en fonction de l'efficacité et du mode de prise en charge (Source : THALES)

	C.M.S.C	C.M.S.V	C.M.E	C.M.E.H
Effectifs	172	21	21	4
Coût des médicaments	258,3	355,2	873,7	469,5
Dont :				
Antibiotique de 1 ^{ère} intention	173,9	280,4	363,5	422,4
- antibiotique	166,4	232,2	303,3	347,6
- soins infirmiers	7,5	48,2	60,2	74,75
Antibiotique de 2 ^{ème} intention	0	0	381,3	0
- antibiotique			324,4	
- soins infirmiers			56,9	
Autres	84,4	74,8	128,8	47,1
Coût des consultations/visites	95,5	136,9	267,1	115,0
Coûts des examens	13,5	48,8	53,6	0
Coût total ambulatoire moyen	367,3	540,9	1 194,4	584,5
Coût total ambu moyen sans AB1 = « autres coûts ambulatoires »	193,4	260,5	830,9	162,1

Alors que le coût des « autres soins ambulatoires » est estimé à partir de THALES (cf. dernière ligne du tableau ci-dessus), le coût de chaque antibiotique évalué dans le modèle, Cx, doit être calculé en fonction des doses et durées utilisées dans les essais de référence, dont sont issues les données d'efficacité. La règle adoptée en la matière a été de retenir le coût du nombre de boîtes nécessaires pour l'administration d'un traitement de 10 jours. Les résultats sont les suivants :

- Rulid : 179,60 F
- Augmentin : 227,10 F
- Orelox : 432,40 F
- Rocéphine injectable (soins infirmiers compris) : 1 119 F

Nota : l'enquête THALES ayant porté sur l'année 1992, tous les coûts, ambulatoires et hospitaliers, ont été calculés sur la base des valeurs 1992. Pour les médicaments, ce sont donc les prix en vigueur cette année-là qui ont été retenus.

4.2.2 Coûts hospitaliers

Pour ce qui concerne les coûts du traitement des échecs en milieu hospitalier, THALES fournit la fréquence d'hospitalisation des échecs. Le coût des séjours est évalué à partir de l'étude réalisée par J-M Fessler, réalisée en 1989 et actualisée sur la base de l'indice d'évolution du coût des facteurs de production hospitalière. La référence sémantique utilisée pour identifier les séjours de pneumonie était : « pneumopathies aiguës bactériennes, code THESAM N° 20 078 ». Le coût des séjours en réanimation et en pneumologie ont été évalués en termes de coûts directs par jour, multiplié par le nombre de jours du séjour. Pour passer au prix de revient complet, il suffit d'ajouter aux coûts directs un forfait de 700 F par jour pour couvrir les charges indirectes.

Sur la base de la série de Fessler, le coût moyen du séjour était évalué en 1989, en coûts directs, à 9 850 F en pneumologie, pour une durée moyenne de séjour de 9,4 jours. En réanimation, la durée moyenne de séjour était de 10 jours, et le coût direct du séjour s'élevait à 34 100 F. Les coûts complets correspondants atteignaient, après prise en compte du forfait journalier de 700 F, respectivement 16 430 F et 41 100 F. La faiblesse des effectifs et la modestie des écarts observés ne permet pas de différencier le coût de l'hospitalisation en fonction du décès et de la survie, contrairement à ce que nous avons espéré. Ces coûts moyens regroupent des séjours avec ou sans complications ou co-morbidités.

Les divers coûts hospitaliers estimés en 1989 par J-M Fessler ont été réactualisés en valeur 1992, par application de l'indice du coût des facteurs hospitaliers (source : Comptes de la Santé 1989-1990-1991 p. 24). Ils sont présentés dans le tableau 6.

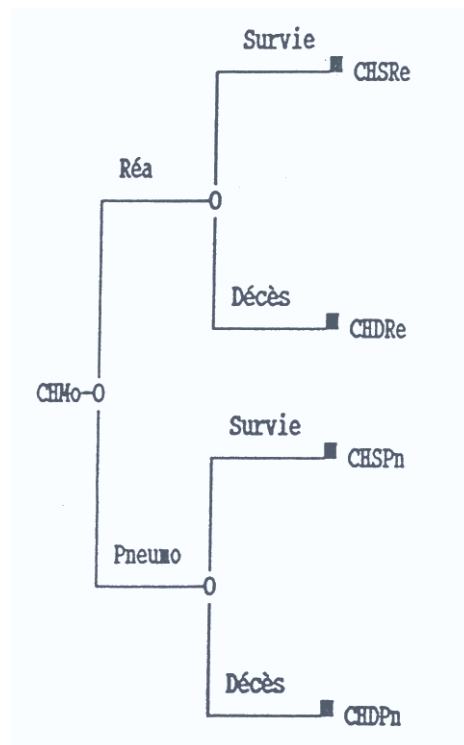
Tableau 9. Estimation des coûts hospitaliers de traitement de la pneumonie (Source : série de Fessler)

	n	1989			1992		
		Ct moy.	Sans COM	COM	Ct moy.	Sans COM	COM
Coûts directs							
Pneumo	64	9 850	8 815	11 385	10 490	8 855	12 125
Réa	12	34 100	28 740	35 119	36 317	30 608	37 402
Coûts complets							
Pneumo	64	16 430	13 775	19 085	17 498	14 670	20 326
Réa	12	41 100	36 790	41 839	43 772	39 181	44 559

COM = co-morbidités

Afin de ne pas compliquer excessivement l'arbre de décision? Nous avons simplement introduit le coût moyen hospitalier dans les expressions de coût. Ce coût moyen, CHMo, est la moyenne des coûts de pneumologie et de réanimation, pondérée par les effectifs de patients hospitalisés dans l'un et l'autre type de service dans la série de Fessler (respectivement, 64 et 12). Un arbre annexe, « hospitalisation », a été construit (Cf. Fig. 4).

Figure 4. Sous-arborescence « Hospitalisation »



5. RECAPITULATIF DES HYPOTHESES DE BASE ET PLAGES DE VARIATION

La description des différents paramètres et l'indication de la valeur attribuée à chaque variable en fonction des hypothèses de base décrites précédemment figurent en annexe III.

PREMIERE PARTIE : RESULTATS

1. EVALUATION DE L'ESPERANCE D'EFFICACITE

L'essai AT 306, sur lequel repose largement le modèle, démontre de manière incontestable que la Sparfloxacin est au moins aussi efficace que les comparateurs auxquels elle a été confrontée. Le résultat de cet essai révèle des taux d'efficacité observée supérieurs pour la Sparfloxacin à ceux relevés sur l'Augmentin et les macrolides, sur tous les types de germes. La prévalence de ces derniers peut varier en fonction des contextes épidémiologiques, il est donc important de rechercher quelle pourrait être l'espérance d'efficacité du traitement des pneumopathies communautaires sur la base des taux d'efficacité relevés dans l'essai AT 306 ou - pour les C3G, - lorsque ce contexte épidémiologique se modifie, ce qui améliore la validité externe des conclusions que l'on peut tirer du seul essai.

Nous avons donc successivement estimé les espérances globales d'efficacité sur différents profils de germes :

- La population globale de l'essai AT 306 (hypothèse de base),
- Les populations décrites dans les séries de ville de Berntsson, Woodhead et Blanquer .

Enfin, nous avons réalisé une analyse de sensibilité en fonction de la prévalence de ces différents germes.

1.1 Espérance d'efficacité de Sparfloxacin versus comparateurs : hypothèse de base (essai AT 306)

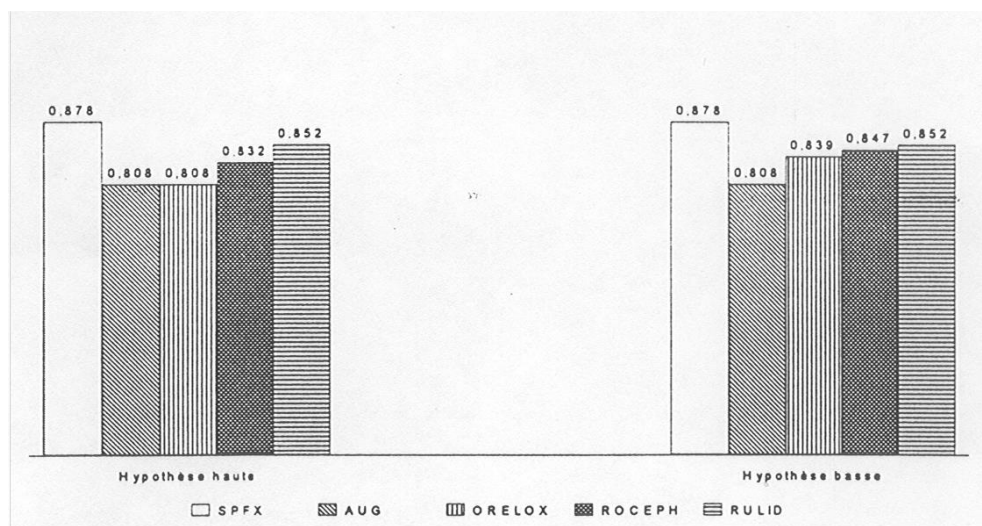
Le modèle a permis d'estimer l'espérance d'efficacité globale attendue des divers antibiotiques en fonction des taux de succès observés (ou, pour les C3G, estimés) sur les différents types de germes, et de la fréquence de ces germes mise en évidence sur la totalité de la population de l'AT 306 (n = 808 patients). Les deux hypothèses d'efficacité des C3G ont été considérées. Les résultats sont présentés dans le graphique.

Les résultats de la simulation sont favorables à la Sparfloxacin, pour laquelle on observe un différentiel d'espérance d'efficacité de :

- 0,026 par rapport aux macrolides (Rulid),
- 0,07 par rapport à l'Augmentin,
- 0,07 ou 0,04 (respectivement, hypothèses haute basse) par rapport aux C3G orales (Orelox),
- 0,05 ou 0,03 (hypothèses haute et basse) par rapport aux C3G injectables (Rocéphine).

Les résultats sont visualisés dans la figure 5.

Figure 5. Espérance d'efficacité (Hypothèses de base)



1.2 Espérance d'efficacité de Sparfloxacine versus comparateurs : résultats sur différents profils épidémiologiques

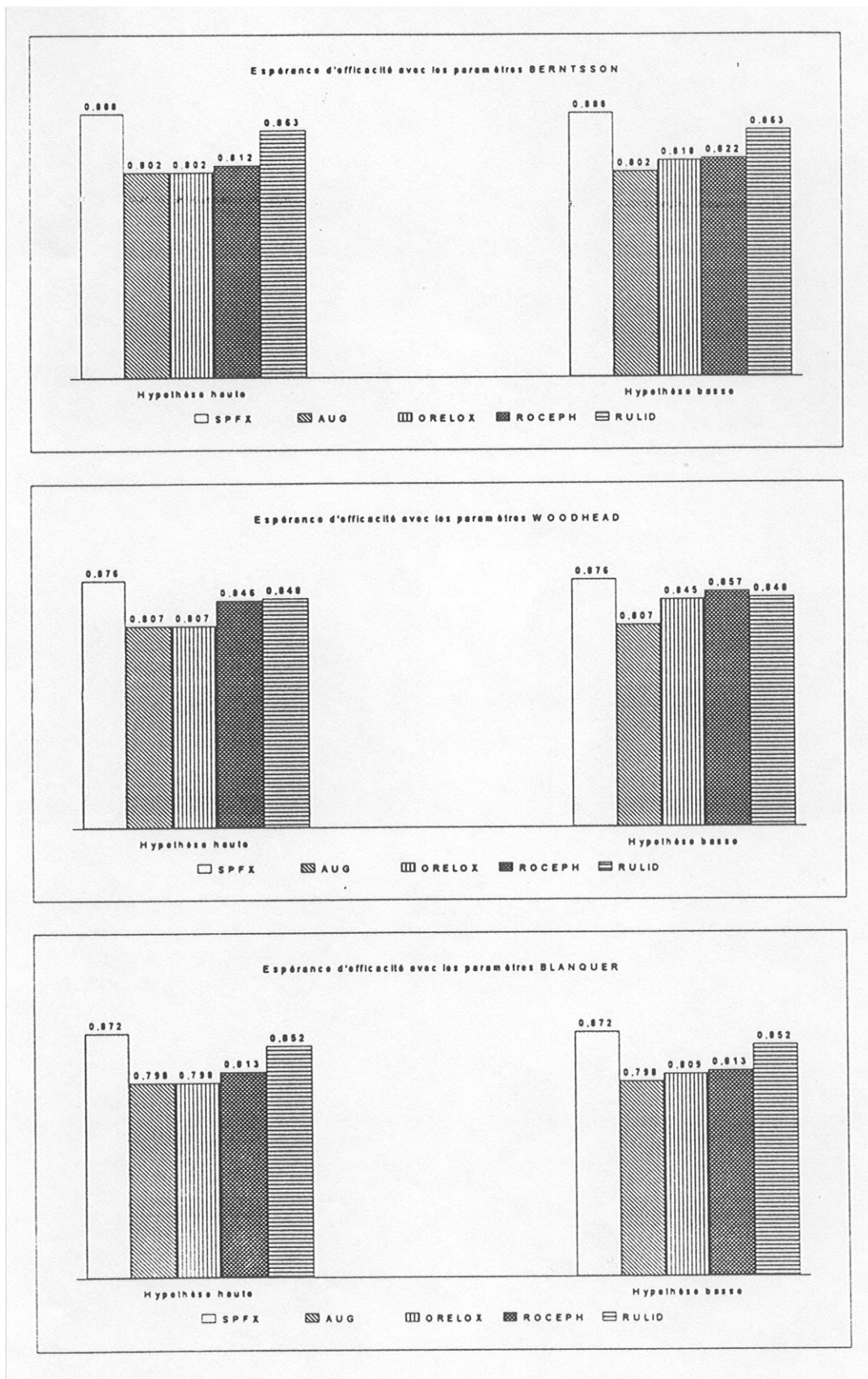
Une simulation a été effectuée en attribuant aux divers types de germes individualisés dans le modèle les valeurs observées dans les 3 séries de ville relevées dans la littérature, et que nous rappelons ci-après :

Tableau 5. Epidémiologie des germes à l'origine des pneumonies communautaires traitées en ville

	Bemtsson (1986)		Woodhead (1987)		Blanquer (1991)	
n patients	54	%	236	%	48	%
PN bact. documentées	28	52	105	44,5	18	37,5
dont SP	5	15	85	68	6	33
BD4	22	67	7	5,6	12	67
APB	6	18	33	26,4	-	-
PN non bact. ou non documentées	26	48	131	56	30	62,5

Les résultats sont représentés dans la figure 6.

Figure 6. Espérance d'efficacité sur différents profils étiologiques



Le résultat est sans ambiguïté : tous les comparateurs ont un taux d'efficacité attendue (tous germes confondus) inférieur à celui de la Sparfloxacin, quelle que soit l'hypothèse envisagée, ce qui n'est pas étonnant dans la mesure où le taux de succès observé pour la Sparfloxacin est supérieur à celui de tous les autres sur chaque type de germe, pris isolément y compris sur les germes atypiques, par rapport au Rulid (89 % de succès versus 92 %).

1.3 Analyse de sensibilité sur l'efficacité

Les variations de l'espérance d'efficacité ont été étudiées en fonction de la prévalence des différents types de germes, mais ne présentent guère d'intérêt pour la comparaison de l'efficacité de la Sparfloxacin et des produits concurrents. En effet, l'analyse de sensibilité ne fait que confirmer la stabilité de la supériorité de la Sparfloxacin quelle que soit la prévalence des germes : en aucun moment, les courbes de la Sparfloxacin ne se croisent avec celles des autres produits. Ceci découle naturellement du spectre d'action adapté du produit.

Nous présentons néanmoins les résultats de cette analyse en annexe II, dans la mesure où elle peut présenter un intérêt pour comparer les autres produits entre eux en fonction de l'évolution du profil étiologique des pneumonies traitées.

2. EVALUATION DE L'ESPERANCE DE COÛT

Dans ce contexte, rechercher le prix de la Sparfloxacin qui égalise son espérance de coût et celui des comparateurs de référence dans l'indication, sans revendiquer un prix plus élevé pour surcroît d'efficacité, procède d'une démarche 3a minima³. Nous avons procédé en trois étapes :

1. Dans un premier temps, le modèle a mis en évidence les prix-seuils de la Sparfloxacin*, égalisant les espérances de coût global avec les différents comparateurs.
2. On a ensuite examiné dans quelle mesure ces prix-seuils évoluent lorsqu'on fait varier certains paramètres particulièrement sensibles, comme l'importance relative des visites (indicateur de gravité et facteurs de risque), ou encore le taux de traitement des échecs à l'hôpital.
3. En fonction de ces différents résultats, une hypothèse de prix a été retenue pour la Sparfloxacin, pour laquelle ont été évaluées les performances coût-efficacité par rapport aux divers comparateurs.
4. Une analyse de sensibilité a permis de vérifier la robustesse des résultats.

** Notons que le prix de Sparfloxacin dont il est question ici représente le coût d'une boîte contenant le nombre de comprimés nécessaires à un traitement de 10 jours, base retenue également pour évaluer les coûts de traitement des autres comparateurs.*

2.1 Recherche des seuils de prix Sparfloxacin égalisant avec les autres traitements

Il a été procédé en deux temps :

- Comparaison avec Rulid et Augmentin, sur la base des résultats des essais,
- Comparaison avec Augmentin et les CJG, classes les plus utilisées dans le traitement des pneumonies ambulatoires.

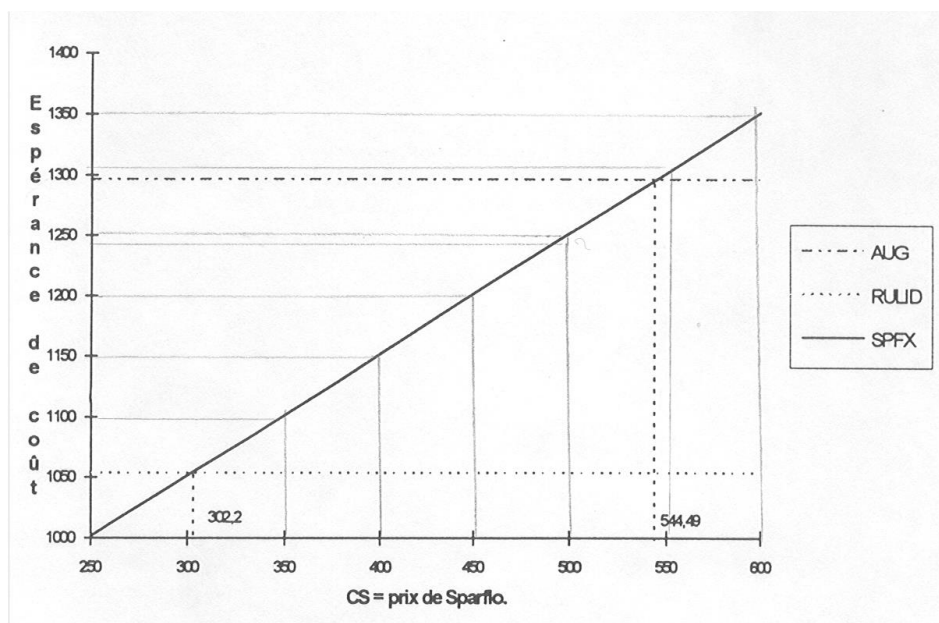
2.1.1 Comparaison avec Rulid et Augmentin

Le graphique suivant fait apparaître des résultats très contrastés selon qu'on compare la Sparfloxacin à Rulid - produit ancien, peu cher, mais aux indications limitées dans la pneumonie

par suite des problèmes de résistance aux macrolides déjà évoqués - ou à Augmentin, produit de référence le plus utilisé dans l'indication :

- par rapport au Rulid, l'espérance de coût global est supérieure pour la Sparfloxacin dès que le prix de celle-ci dépasse 302 F,
- par rapport à l'Augmentin, en revanche, la comparaison est favorable à la Sparfloxacin tant que le prix de celle-ci n'excède pas 544,50 F.

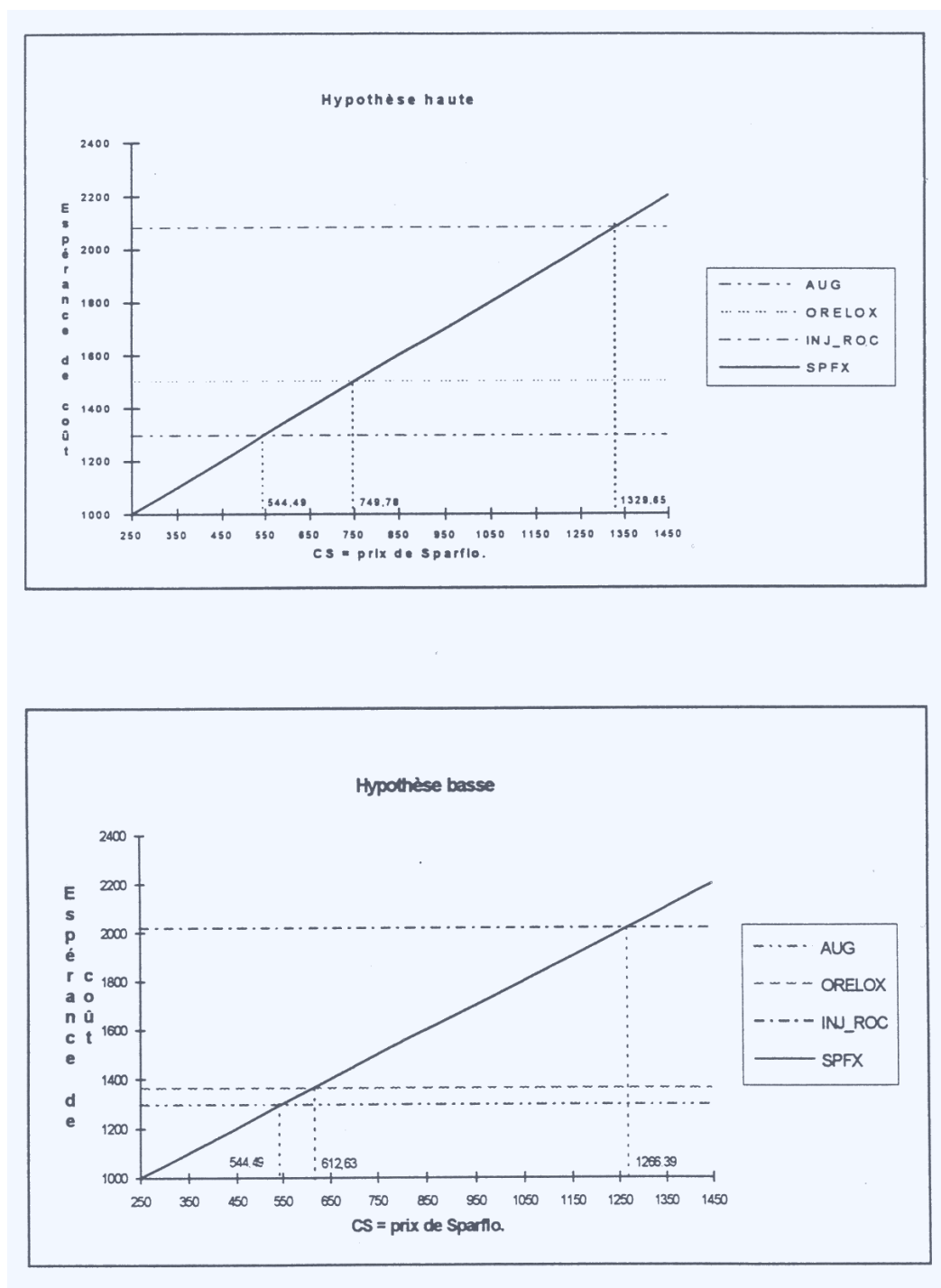
Figure 7. Prix-seuil de Sparfloxacin, égalisant les coûts avec Rulid et Augmentin



2.1.2 Comparaison avec Augmentin et les C3G

La comparaison par rapport aux céphalosporines de 3^{ème} génération est encore plus favorable à la Sparfloxacin, comme le montrent les 2 graphiques ci-après.

Figure 8. Prix-seuil de Sparfloxacin, égalisant les coûts avec Augmentin, Orelox et Rocéphine injectable



L'espérance de coût global par patient traité, lorsqu'on a recours à la Sparfloxacin, est inférieure à celle que l'on obtient lorsqu'une C3G orale (l'Orelox) est prescrite, tant que le prix de la Sparfloxacin ne dépasse pas 612 F dans la plus mauvaise des hypothèses (hypothèse « basse »), et 750 F dans la meilleure (hypothèse « haute »).

La marge s'élève considérablement lorsqu'on oppose Sparfloxacin et Rocéphine injectable : le prix-seuil s'élève cette fois à 1 286 F et 1 329 F selon l'hypothèse considérée. Rappelons que le coût des soins infirmiers a été intégré au coût de traitement de la Rocéphine, puisqu'il vient majorer le coût du traitement médicamenteux.

Parvenus à cette étape de l'analyse, nous avons choisi de prendre Augmentin comme base de référence :

- Les macrolides, déjà anciens sur le marché, bénéficient d'un prix historiquement bas. Cependant, ils ne peuvent plus être considérés comme des traitements de première intention dans la pneumonie, mais doivent être limités aux indications étroites déjà citées (cf. Taux de succès et d'échecs, p. 21). Les données Thalès sur la pratique des généralistes montrent bien que ceux-ci ont intégré ces limites, et ne prescrivent que faiblement les macrolides.
- La comparaison aux céphalosporines de 3ème génération place la Sparfloxacin dans une position extrêmement favorable. Cependant, le surcoût qu'implique pour la Sécurité sociale le recours aux céphalosporines de troisième génération dans l'indication de pneumonie nous a conduit, en l'état actuel des connaissances sur leurs taux d'activité, à les écarter comme classe de référence pour la fixation du prix de la Sparfloxacin.

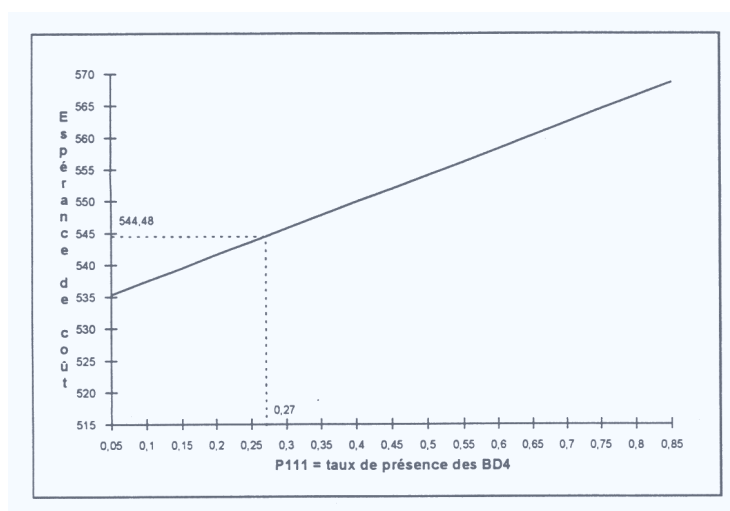
Par rapport à Augmentin, le prix-seuil de la Sparfloxacin est donc 544,45F. Nous avons cherché à vérifier comment évolue ce prix-seuil lorsqu'on fait varier la valeur des divers paramètres intégrés dans le modèle : prévalence des germes, proportion de patients fragilisés versus sans facteurs de risque ni tableau de gravité, prise en charge ambulatoire ou hospitalière des échecs, coût de traitement hospitalier.

2.2 Evolution des prix-seuils de la Sparfloxacin par rapport à l'Augmentin en fonction de certains paramètres-clés

2.2.1 Variations en fonction de la prévalence des germes

Le prix-seuil varie assez peu en fonction de ces paramètres. Le plus déterminant est le taux de germes atypiques : lorsqu'on fait varier la prévalence de ceux-ci entre 5 et 85 % des « étiologies prédominantes » (c'est-à-dire entre 3 et 54 % des germes identifiés*), le prix-seuil varie entre 535 F et 570 F :

Figure 9. Evolution du prix-seuil de la Sparfloxacin égalisant les espérances de coût avec Augmentin en fonction du taux de présence des BD4

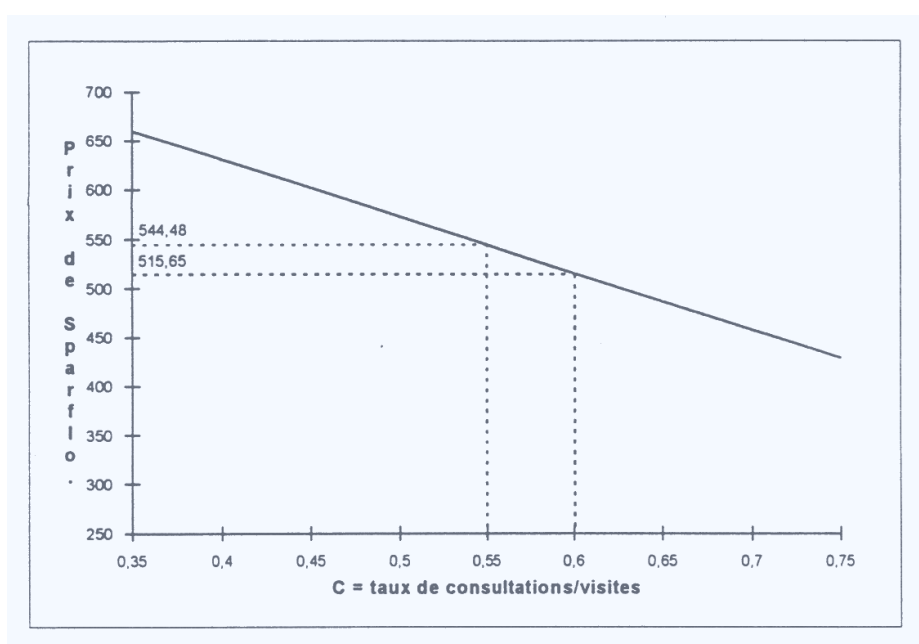


* La fréquence des étiologies prédominantes étant fixée à 64 % des germes identifiés, les taux de 3 et 54 % s'obtiennent en multipliant 64 % par les fréquences relatives des BD4 retenues comme bornes, soit 5 % et 85 %.

2.2.2 Variations selon la proportion de patients fragilisés et à risque (visites)

La variabilité du prix-seuil est plus accentuée en fonction du taux relatif de patients vus en consultations (population à faible risque) et en *visites* (fragilisés, tableau clinique grave) : dans le cas d'une clientèle majoritairement fragilisée, avec par exemple environ 1/3 de consultations et 2/3 de visites, le prix-seuil s'élève au-delà de 650 F. Par contre, à l'inverse, si le pourcentage de visites s'abaisse au-dessous de la moyenne nationale indiquée par la CNAM pour l'ensemble des pathologies (1/3), par exemple 25 %, le prix-seuil descend au-dessous de 450 F. En fait ces deux hypothèses extrêmes sont très théoriques, il paraît fort peu probable que le taux des visites pour pneumonie soit inférieur à 40 % (pour rappel, le chiffre indiqué par IMS pour grippe + pneumonie et retenu comme hypothèse de base est 45 %) : le prix-seuil correspondant à cette valeur est 515 F.

Figure 10. Evolution du prix-seuil de la Sparfloxacine égalisant les espérances de coût avec Augmentin en fonction du taux de consultations/visites

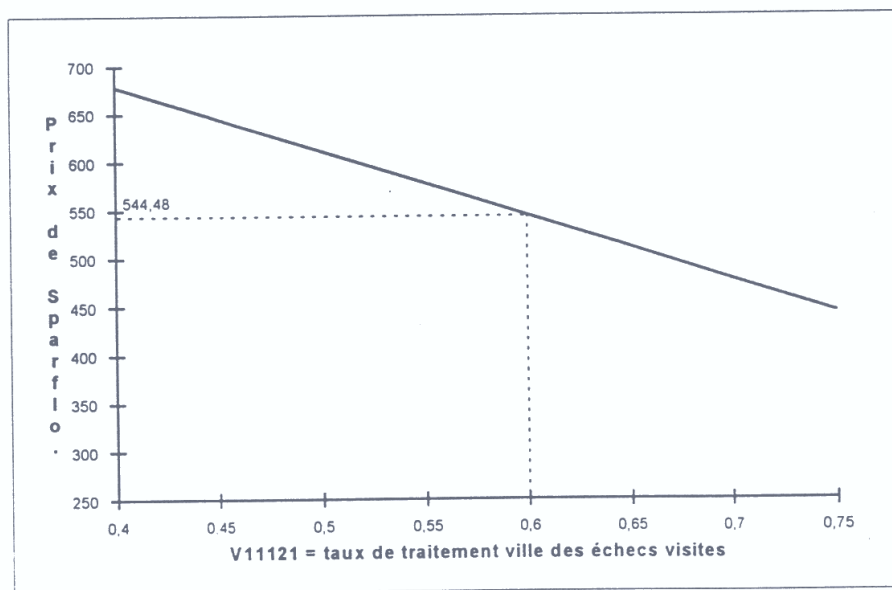


2.2.3 Variations en/onction du taux d'hospitalisation des échecs

Le taux d'hospitalisation des échecs d'antibiothérapie de première intention est un facteur déterminant du coût de prise en charge globale de la pneumonie communautaire. Dans l'hypothèse de base, fondée sur THALES, il est de 0 % pour les patients vus en consultations (pneumonies peu graves, absence de facteurs de risque), et de 40 % pour les patients vus en visites (gravité, facteurs de risque). Comme il a été dit précédemment, ces taux d'hospitalisation sont sous-estimés, puisqu'ils représentent uniquement les hospitalisations décidées par le médecin traitant, alors qu'un certain nombre de patients en situation d'échec sont hospitalisés à leur propre initiative ou à celle de leur entourage sans que le médecin en soit informé. Ces hospitalisations « hors circuit du généraliste traitant » ne peuvent être saisies par le panel THALES. Notre hypothèse est donc très conservatrice.

Lorsqu'on fait varier le taux de traitement en ville des échecs de visites de 40 à 75 % (c'est-à-dire, à l'inverse, le taux des visites de 60 à 25 %), le prix-seuil de la Sparfloxacine par rapport à Augmentin décroît de 680 F à 450 F. Il faut que le taux d'hospitalisation des patients fragilisés en situation d'échec descende au-dessous d'un tiers pour que le prix-seuil s'abaisse au-dessous de 500 F : cette hypothèse semble peu compatible avec la pratique réelle des généralistes.

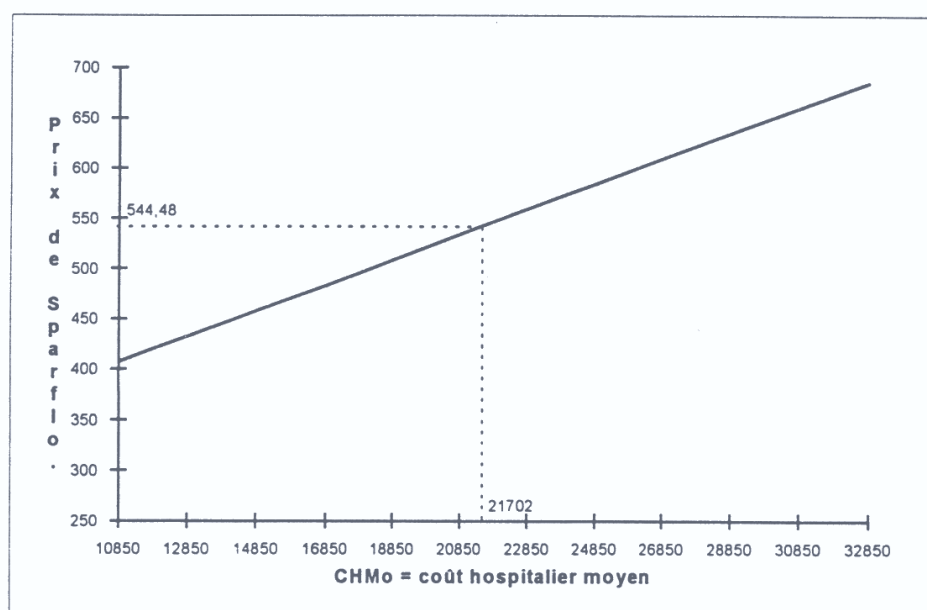
Figure 2. Evolution du prix-seuil de la Sparfloxacine égalisant les espérances de coût avec Augmentin en fonction du taux de traitement ambulatoire des échecs chez les patients vus en visite



2.2.4. Variations en/onction du coût moyen hospitalier

Le coût moyen du traitement des échecs à l'hôpital influe également fortement sur le coût médical global. Nous avons donc vérifié dans quelle mesure le prix-seuil évolue en fonction des variations de coût hospitalier, en faisant varier celui-ci arbitrairement de - 50 % à + 50 %.

Figure 12. Evolution du prix-seuil de la Sparfloxacine égalisant les espérances de coût avec Augmentin en fonction du coût hospitalier moyen (-50%/0 à +50%)



Le prix-seuil oscille entre 410 F et 700 F lorsqu'on fait varier le coût d'hospitalisation de - 50 % à + 50 %.

Il est clair que le coût de traitement peut être moins élevé dans un hôpital de province que dans les établissements de l'AP de Paris, auxquels appartiennent les deux centres sur lesquels porte l'étude de J-M Fessler*, source de référence des coûts hospitaliers retenus dans nos hypothèses de base. Remarquons cependant que le coût moyen retenu, soit 21 702 F par séjour pour pneumonie, constitue une hypothèse conservatrice, dans la mesure où elle ne prend pas en compte l'accroissement des coûts hospitaliers entre 1992 et 1993 ; par ailleurs, ce coût d'hospitalisation des échecs n'intègre que le court séjour, et non les éventuels séjours en maison de convalescence, pas plus que les consultations médicales post-hospitalisation, autant de dépenses additionnelles qui viennent alourdir le coût réel de prise en charge d'un échec en milieu hospitalier.

2.3 Performances coût-efficacité de la Sparfloxaciné versus comparateurs

Le choix d'une hypothèse de prix pour la Sparfloxaciné s'est fait en deux temps :

- Première hypothèse: un prix de 540 F, correspondant à peu près au prix-seuil égalisant les coûts avec Augmentin.
- Deuxième hypothèse: un prix de 500 F.

2.3.1 Hypothèse d'un prix de 540 F pour la Sparfloxaciné

La simulation a été effectuée avec les deux hypothèses (haute et basse) adoptées pour les taux d'efficacité des C3G. Les résultats sont résumés dans le tableau ci-après.

Dans les deux cas, les 3 stratégies concurrentes sont « dominées », puisque leur efficacité globale attendue sur l'ensemble des germes est inférieure à celle de la Sparfloxaciné, alors que le coût attendu par patient traité est supérieur :

Tableau 10. Performances coût-efficacité de la Sparfloxaciné versus Augmentin et les C3G (prix Sparflo : 540 F)

Hypothèse haute

Stratégie	Coût	Efficacité	Ratio C/E	Coût marg	Eff. marg.	C/E Marg.
SPFX	1 291,69	0,88	1 470,84			
AUG	1 296,18	0,81	1 604,38	4,48	-0,07	DOMINE
ORELOX	1 501,48	0,81	1 858,49	209,78	-0,07	DOMINE
ROCEPHIN	2 081,35	0,83	2 501,02	789,65	-0,05	DOMINE

Hypothèse basse

Stratégie	Coût	Efficacité	Ratio C/E	Coût marg	Eff. marg.	C/E Marg.
SPFX	1 291,69	0,88	1 470,84			
AUG	1 296,18	0,81	1 604,38	4,48	-0,07	DOMINE
ORELOX	1 364,32	0,84	1 625,74	72,63	-0,04	DOMINE
ROCEPHIN	2 018,08	0,85	2 383,75	726,39	-0,03	DOMINE

* Rappelons que celle-ci a consisté à analyser 76 cas de pneumonie traités à l'Hôtel-Dieu et à Antoine-Béclère en 1989, avec actualisation des coûts à 1992, année sur laquelle toutes les séries de coûts, ambulatoires et hospitaliers, ont été « calées ».

Lorsque le prix de la Sparfloxacin est fixé à 540 F, les économies qu'entraîne son utilisation de préférence à celle de l'Augmentin sont faibles (4,50 F), mais elles restent substantielles par rapport aux C3G orales (Orelox : entre 73 et 210 F), et surtout aux C3G injectables (Rocéphine : entre 726 F et 790 F).

2.3.2 Hypothèse d'un prix de 500 F pour la Sparfloxacin

Dans l'hypothèse d'un prix à 540 F, les économies dégagées sur le traitement des échecs évités grâce au recours à la Sparfloxacin, de préférence à l'Augmentin, sont presque en totalité compensées par le prix du médicament lui-même, ce qui égalise pratiquement l'espérance de coût par patient traité entre Sparfloxacin et Augmentin.

Une deuxième simulation a donc été conduite sur la base d'un prix à 500 F, dont les résultats sont présentés ci-après :

Tableau 11. Performances coût-efficacité de la Sparfloxacin versus Augmentin et les C3G (prix Sparflo : 540 F)

Hypothèse haute

Stratégie	Coût	Efficacité	Ratio C/E	Coût marg	Eff. marg.	C/E Marg.
SPFX	1 251,69	0,88	1 425,29			
AUG	1 296,18	0,81	1 604,38	44,48	-0,07	DOMINE
ORELOX	1 501,48	0,81	1 858,49	249,78	-0,07	DOMINE
ROCEPHIN	2 081,35	0,83	2 501,02	829,65	-0,05	DOMINE

Hypothèse basse

Stratégie	Coût	Efficacité	Ratio C/E	Coût marg	Eff. marg.	C/E Marg.
SPFX	1 251,69	0,88	1 425,29			
AUG	1 296,18	0,81	1 604,38	4,48	-0,07	DOMINE
ORELOX	1 364,32	0,84	1 625,74	112,63	-0,04	DOMINE
ROCEPHIN	2 018,08	0,85	2 383,75	766,39	-0,03	DOMINE

Les 3 comparateurs sont, a fortiori dans cette hypothèse de prix plus conservatrice, dominés par la Sparfloxacin. De surcroît, les économies dégagées deviennent très substantielles par rapport aux trois comparateurs. En effet, alors que leur espérance d'efficacité est moins bonne que celle de la Sparfloxacin, dans l'hypothèse du profil étiologique associé à cette étude, le recours à ces produits implique en outre un surcoût pour la sécurité sociale :

- de 44,50 F par rapport à Augmentin,
- de 113 à 250 F versus Orelox,
- de 766 F à 830 F versus Rocéphine injectable.

par patient traité.

2.4 Structure des coûts

(Hypothèse: Prix de la Sparfloxacin = 500 F).

L'analyse de la structure des coûts révèle que les coûts médicaux ambulatoires (hors coût de l'antibiotique) associés à chacun des traitements, de même que les coûts hospitaliers, sont

systématiquement moindres lorsque la Sparfloxacin est utilisée, comparativement à Augmentin et aux C3G. La Sparfloxacin permet de réaliser des économies à la fois sur les soins de ville et sur l'hospitalisation :

○ *Par rapport à Augmentin :*

L'économie moyenne en frais d'hospitalisation s'élève à 274 F, auxquels viennent s'ajouter 43 F de soins ambulatoires évités, du fait de la réduction du taux des échecs. En revanche, le coût des médicaments s'accroît de 273 F, du fait du prix plus élevé de l'antibiotique.

○ *Par rapport aux C3G orales (Orelox) :*

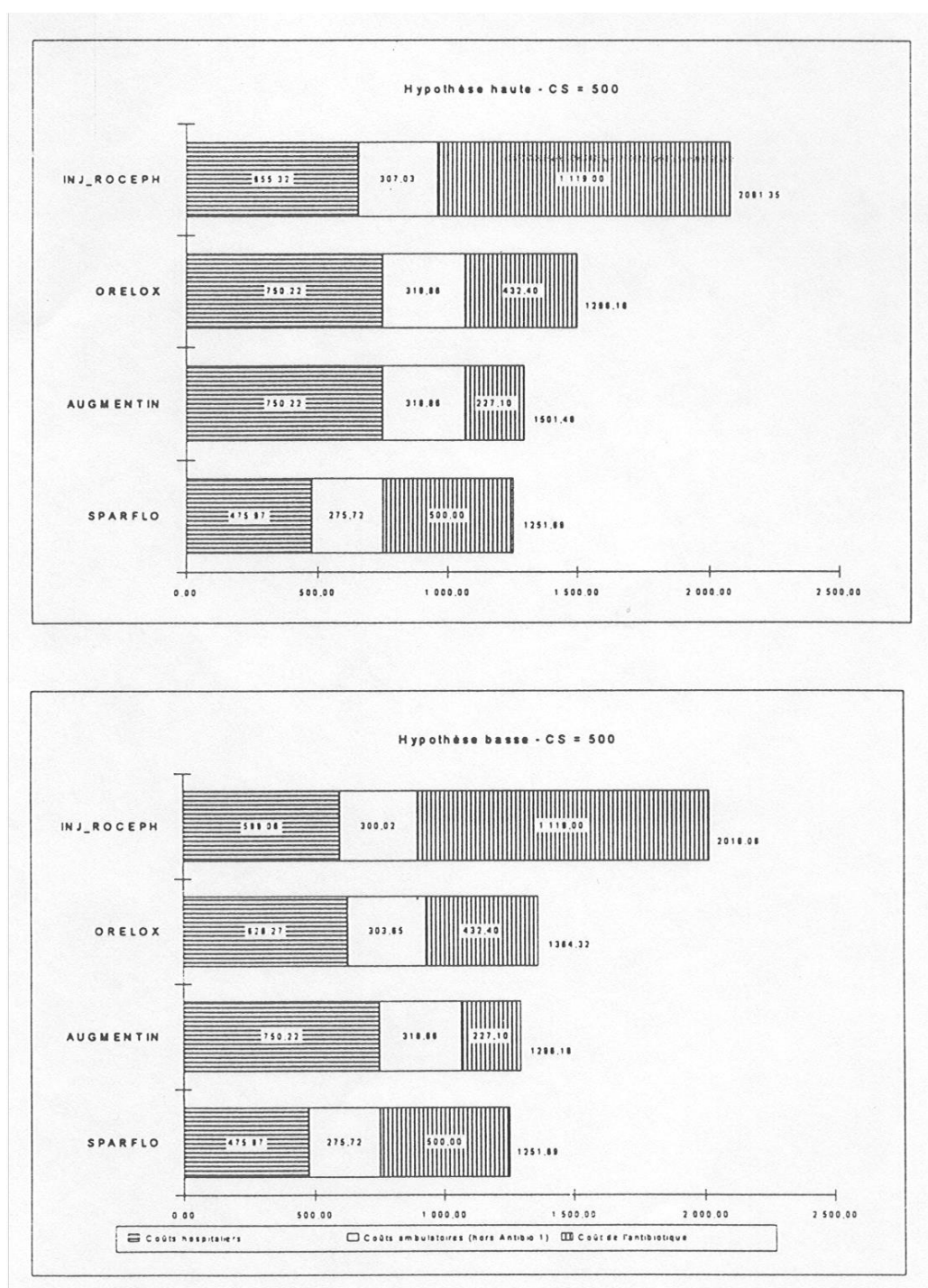
Dans le cadre de l'hypothèse haute (taux de succès alignés sur ceux de l'Augmentin), les différentiels observés sont les mêmes que précédemment. Lorsqu'on considère l'hypothèse basse (selon laquelle les taux de succès de l'Orelox sur le *S. pneumoniae* et sur les « autres pneumonies bactériennes » sont assimilés à ceux de la Sparfloxacin), une différence importante subsiste en faveur de la Sparfloxacin : 152 F pour l'hospitalisation, 28 F pour les coûts ambulatoires. En revanche, le coût du médicament est supérieur de 68 F pour le groupe traité avec la Sparfloxacin.

○ *Par rapport aux C3G injectables (Rocéphine) :*

Selon l'hypothèse haute, la Sparfloxacin permet de réaliser 179 F d'économie sur les hospitalisations évitées, et 31 F sur les soins ambulatoires. Dans l'hypothèse basse, ces chiffres passent respectivement à 123 F et 24 F. De plus, le coût du traitement médicamenteux est inférieur à celui de la Rocéphine, qu'alourdit le coût des soins infirmiers, ce qui représente une économie additionnelle de 619 F en faveur de la Sparfloxacin.

Ces résultats sont mis en évidence dans la figure 13 .

Figure 13. Structure du coût médical total attendu : Sparfloxaciné versus Augmentin et les C3G (prix de la Sparflo : 500 F)



2.4 Analyse de sensibilité sur les coûts (Sparfloxaciné versus Augmentin)

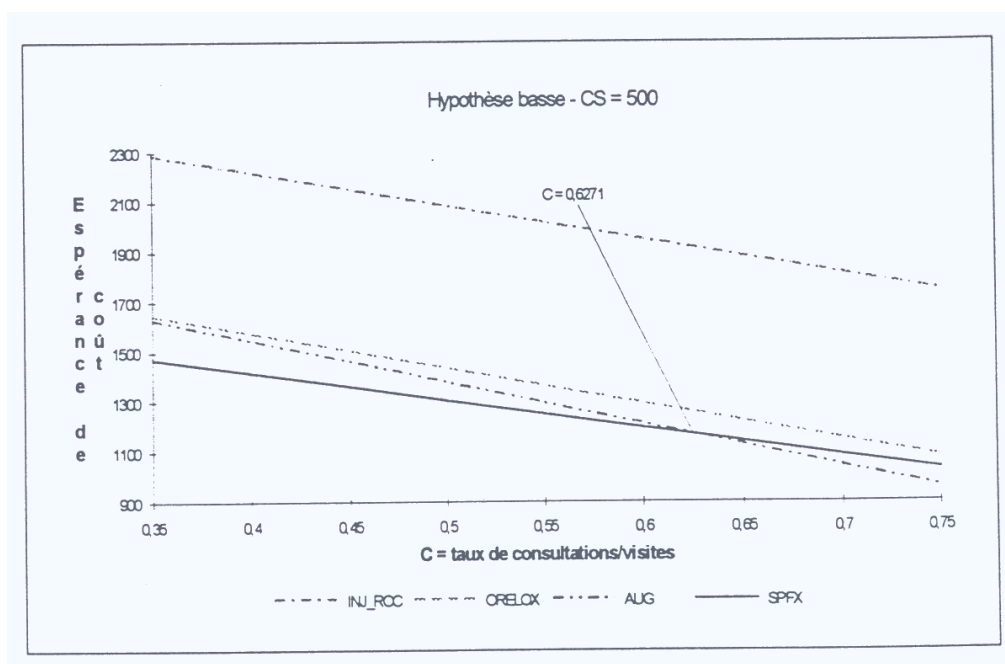
Afin de vérifier la robustesse des résultats sur les économies de coût qui pourraient être dégagées grâce au recours à la Sparfloxaciné de préférence à l'Augmentin, dans l'hypothèse d'un prix à 500 F, nous avons cherché à vérifier comment évolue l'espérance de coût par patient traité, pour les deux traitements, lorsqu'on fait varier la valeur des paramètres repérés comme étant « sensibles » lors de l'analyse du prix-seuil précédemment décrites.

Etant donné que la comparaison avec les C3G restent dans tous les cas constamment favorable à la Sparfloxacin, quelle que soit la valeur des paramètres adoptée, nous n'avons représenté ici que les résultats obtenus dans l'hypothèse de taux d'efficacité des C3G la plus défavorable à la Sparfloxacin, c'est-à-dire l'hypothèse basse (Cf. résultats avec l'hypothèse haute en annexe).

2.4.1 Variations des coûts selon le taux de consultations / visites

Tant que la proportion des patients vus en consultations (pneumonies non graves, pas de facteurs de risque) n'atteint pas 63 % (c'est-à-dire tant que la proportion de patients fragilisés est supérieure à 37 %, ce qui est très pessimiste par rapport aux données disponibles), les résultats restent favorables à la Sparfloxacin : l'espérance de coût est inférieure à celle de l'Augmentin.

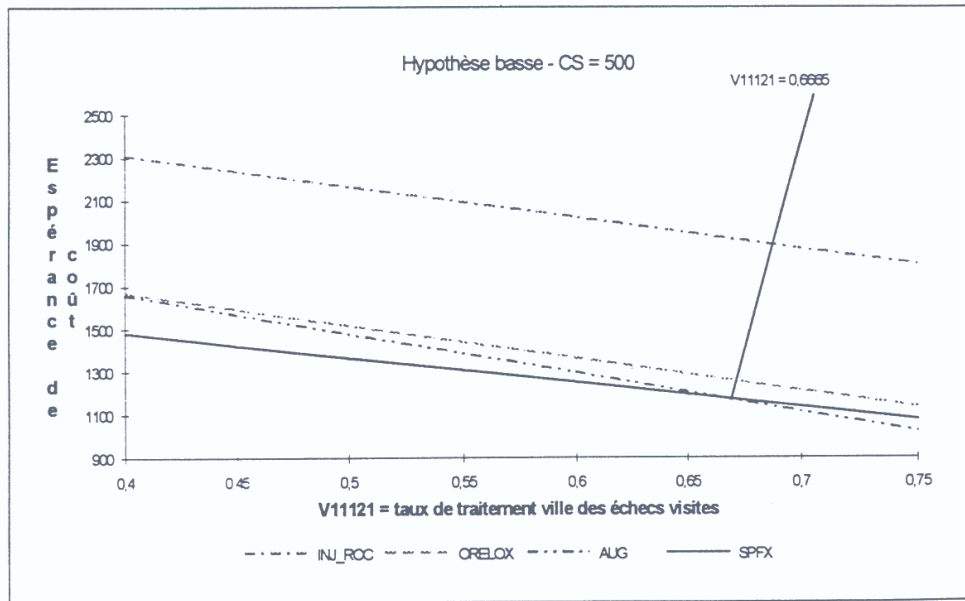
Figure 14. Variations de l'espérance de coût de Sparfloxacin et Augmentin selon le taux de consultations/visites



2.4.2 Variations des coûts selon le taux de traitement en ville des échecs

Tant que le taux d'hospitalisation des échecs de patients à risque (visites) reste supérieur à 33 %, les résultats sont favorables à la Sparfloxacin, l'espérance de coût est plus faible qu'avec Augmentin. Or, encore une fois, l'hypothèse de 40 % basée sur l'observation des attitudes empiriques paraissant déjà très conservatrice, la probabilité que le taux descende au-dessous de 33 % semble faible.

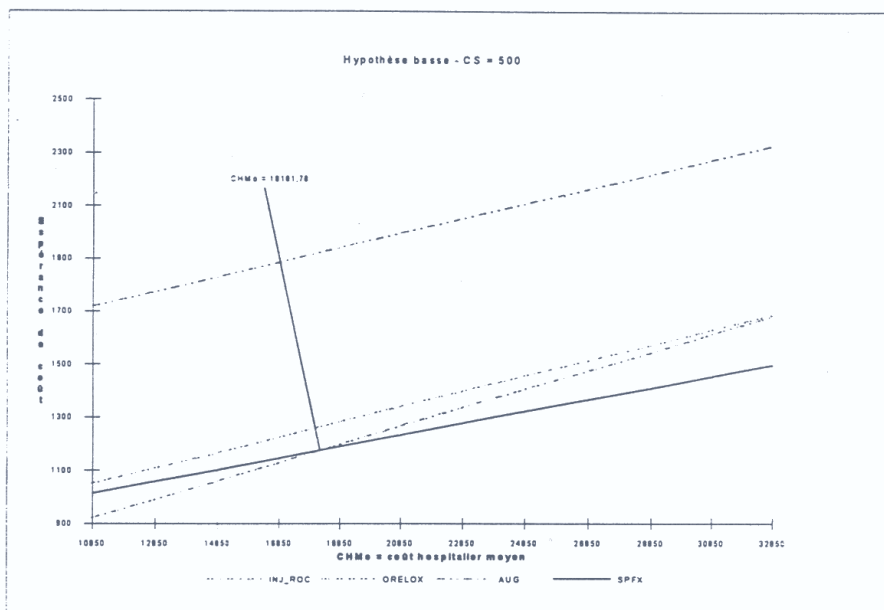
Figure 15. Variations de l'espérance de coût de Sparfloxacine et Augmentin selon le taux de traitement en ville des échecs de visites



2.4.3 Variations des coûts selon le coût hospitalier moyen

Il faut que le coût moyen d'hospitalisation des échecs tombe au-dessous de 18 182 F (soit 84 % du coût 1992 du seul court séjour hospitalier pour pneumonie, pris pour hypothèse de base), pour que l'espérance de coût sous Sparfloxacine excède celle d'Augmentin. Les remarques déjà formulées à propos de l'analyse de seuil et du caractère très conservateur des hypothèses de coût adoptées valent également ici.

Figure 16. Variations de l'espérance de coût de Sparfloxacine et Augmentin selon le coût moyen d'hospitalisation



ANNEXES

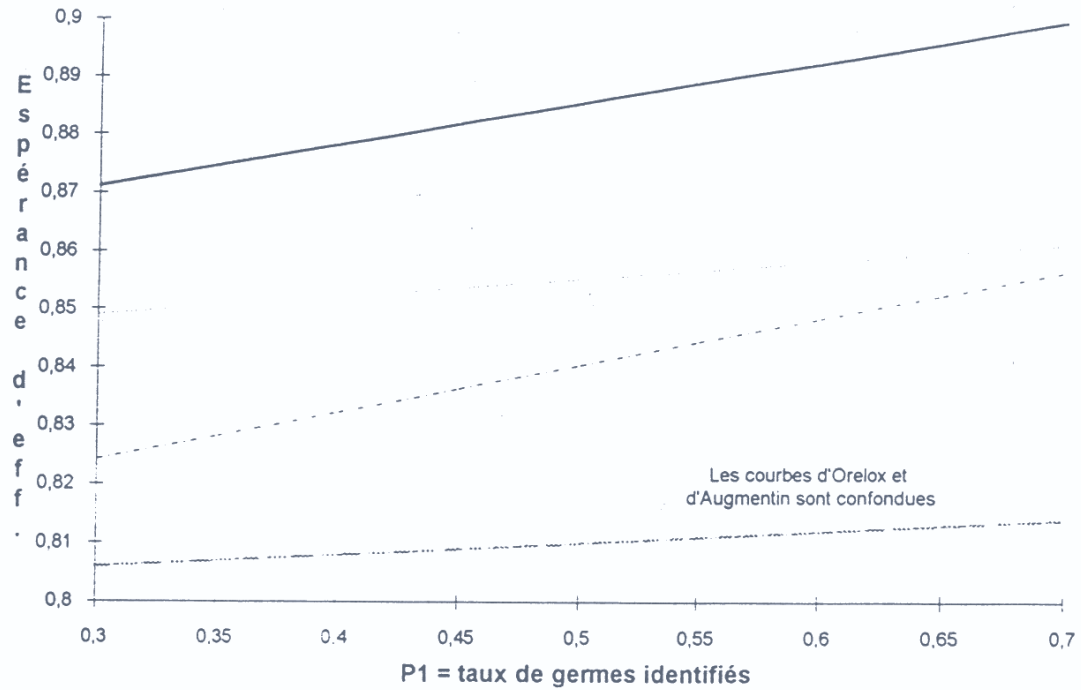
**Part des classes thérapeutiques et principales spécialités
d'Antibiotiques prescrits dans la pneumonie**

Classes thérapeutiques	Consultations		Visites		Total brut		Total redressé*	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
Tétracyclines (JOA)	9	4,84%	1	3,13%	10	4,59%	12	4,26%
Pénicillines L.SP. (JO1C)	56	30,11%	4	12,50%	60	27,52%	68	24,11%
Augmentin	18	9,68%	0	0,00%	18	8,26%	18	6,38%
Clamoxyl	8	4,30%	3	9,38%	11	5,05%	17	6,03%
Autres	30	16,13%	1	3,13%	31	14,22%	33	11,70%
Céphalosporines (JO1D)	70	37,63%	18	56,25%	88	40,37%	124	43,97%
1er groupe	19	10,22%	6	18,75%	25	11,47%	37	13,12%
2eme groupe	25	13,44%	1	3,13%	26	11,93%	28	9,93%
3eme groupe	26	13,98%	11	34,38%	37	16,97%	59	20,92%
orales	20	10,75%	5	15,63%	25	11,47%	35	12,41%
injectables	6	3,23%	6	18,75%	19	8,72%	24	8,51%
Tremethop (JO1E)	3	1,61%	0	0,00%	3	1,38%	3	1,06%
Macrolides (JO1F)	32	17,20%	4	12,50%	36	16,51%	44	15,60%
Rulid	14	7,53%	2	6,25%	16	7,34%	20	7,09%
Autres	18	9,68%	2	6,25%	20	9,17%	24	8,51%
Fuoroquinolones (JO1G)	6	3,23%	1	3,13%	7	3,21%	9	3,19%
Aminoglycosides (JO1K)	0	0,00%	1	3,13%	1	0,46%	3	1,06%
Associations	10	5,38%	3	9,38%	13	5,96%	19	6,74%
Total	186	100%	32	100%	218	100%	282	100,00%

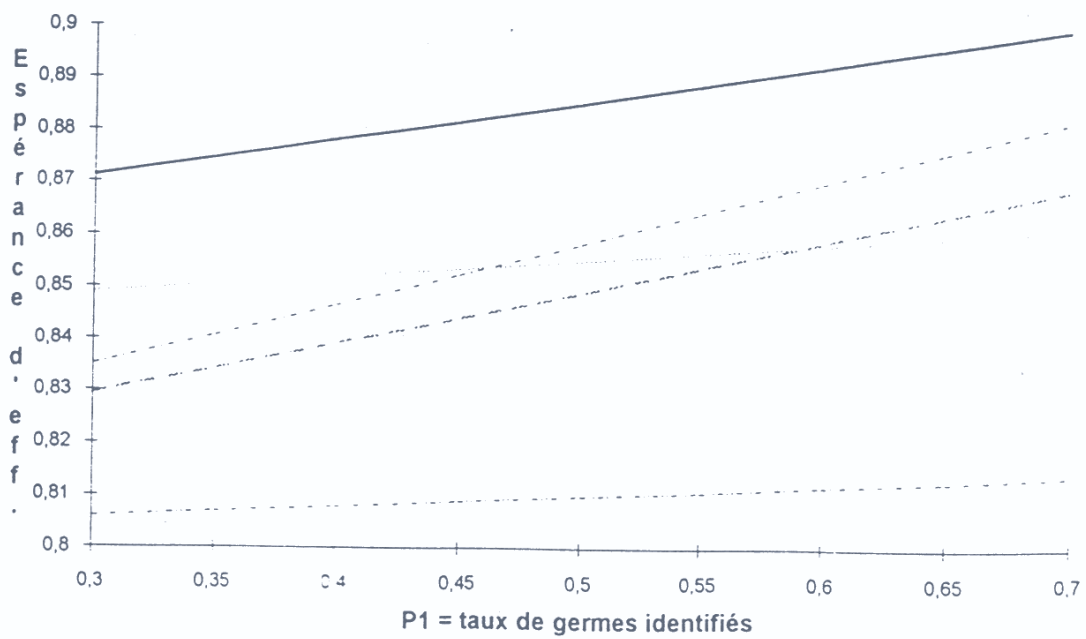
* Visites = 45 %

Variation de l'espérance d'efficacité en fonction du taux de germes identifiés

Hypothèse haute

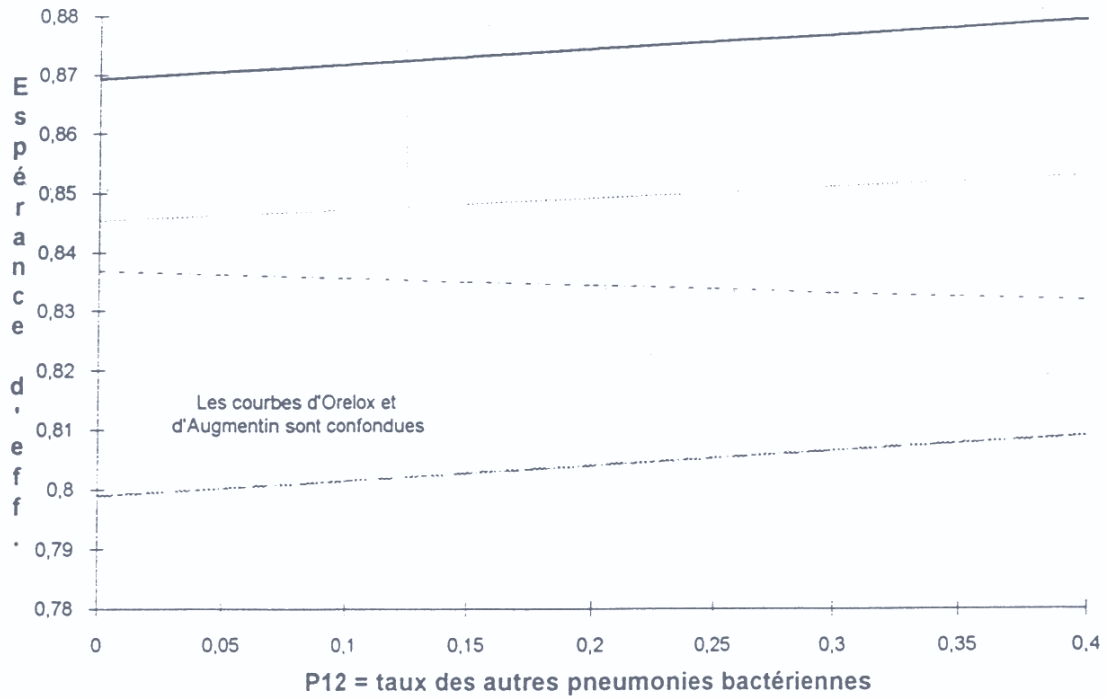


Hypothèse basse

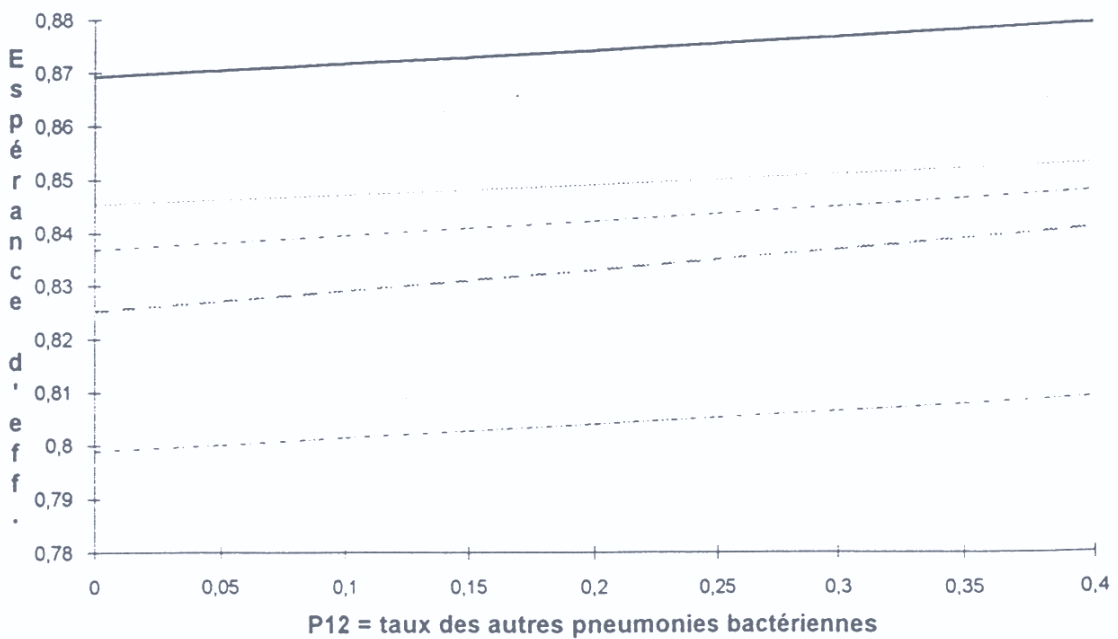


Variation de l'espérance d'efficacité en fonction du taux des autres pneumonies bactériennes

Hypothèse haute



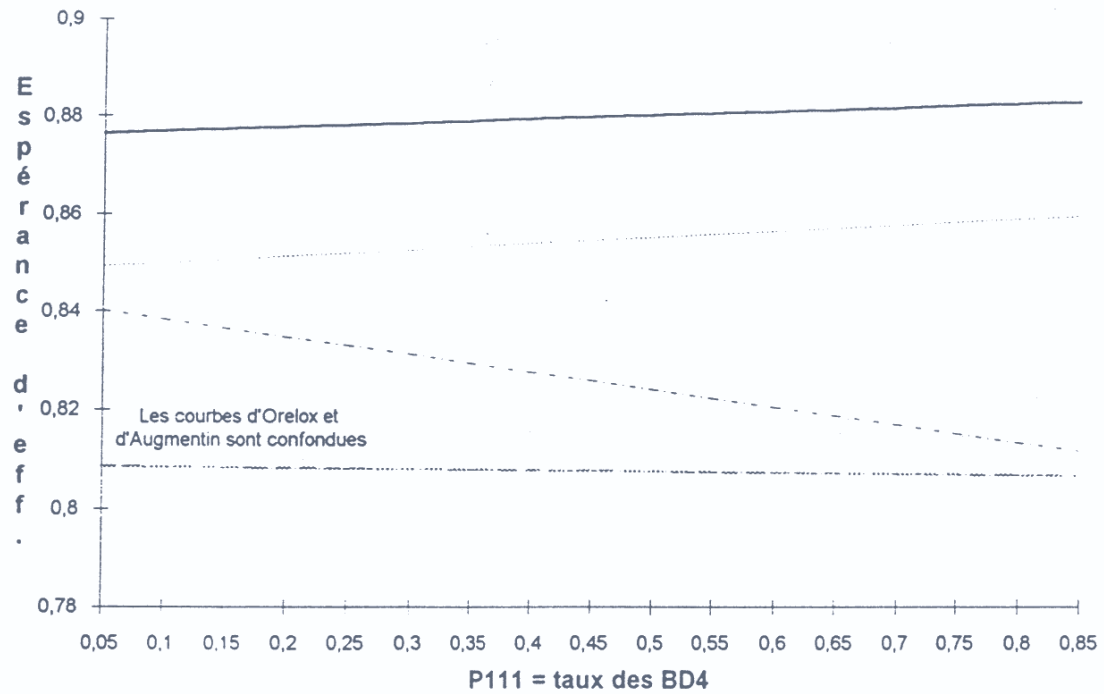
Hypothèse basse



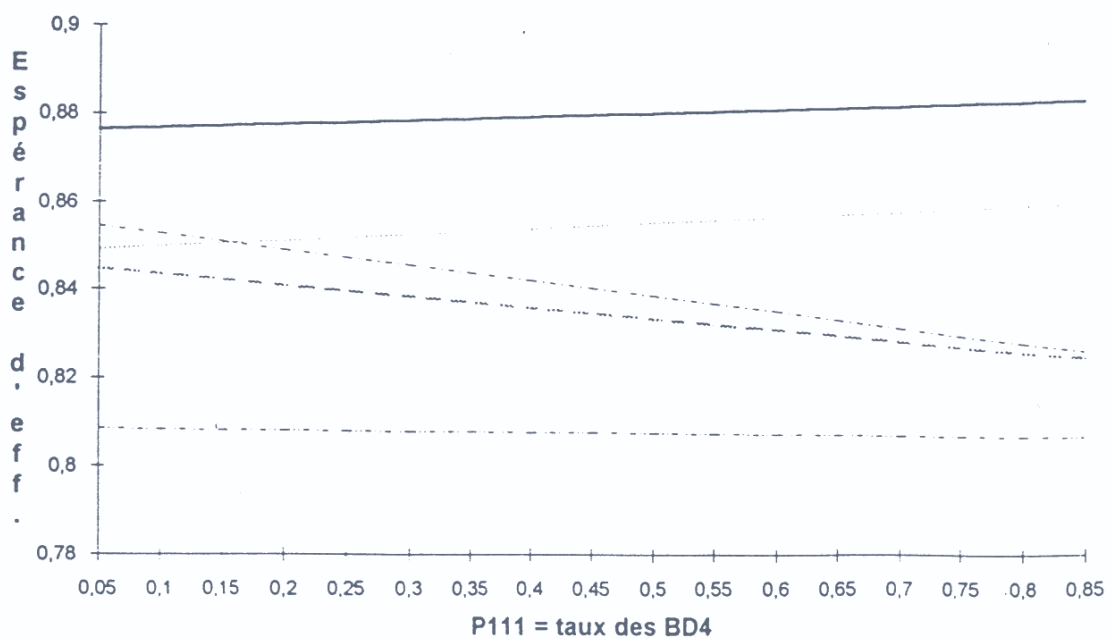
--- AUG ORELOX - - - - INJ_ROC RULID ——— SPFX

Variation de l'espérance d'efficacité en fonction du taux des BD4

Hypothèse haute



Hypothèse basse



Paramètres épidémiologiques : hypothèses et plages de variation

Descriptif	Nom de la variable	Expression de proba	Valeur des probabilités				
			SPFX	RULID	AUG	OREL	ROC.Inj
Consultations	CONSA	C	0,55 (0,35-0,75)				
Visites	VIS	#	0,45				
Vrais positifs (cons)	PN+C	CI	1 (0,41-1)				
Faux positifs (" ")	PN-C	#	0				
Vrais positifs (Vis)	PN+V	V1	1				
Faux positifs (Vis)	PN-V	#	0				
Germe bact. identifié	GI (C,V)	P1	0,4 (0,3-0,7)				
Germe bact. non id.	GNI(C,V)	#	0,6				
Etiol. prédom. (SPn+BD4)	ETPR (C,V)	P11	0,64 (0,6-1)				
Aut. Pneu. Bact.	APB(C,V)	#	0,36				
BD4	BD4 (C,V)	P111	0,27 (0,05-0,85)				
SPn	SPn (C,V)	#	0,73				

Evénements cliniques en cas d'échec : hypothèses

Descriptif	Nom de variable	Expression de proba	Hypothèses
Bras "consultations" 2ème trait. antibio en ville, Hospitalisation pour échec	VT2(BD4)C (SP) (APB) (GNI) H(BD4)C (SP) (APB) (GNI)	C11121 #	1
Bras "visites" 2ème trait. antibio en ville, Hospitalisation pour échec	VT2(BD4)V (SP) (APB) (GNI) H(BD4)V (SP) (APB) (GNI)	V11121 #	0,6
Sous-arbre "hospitalisation"(fig.4) . Hospitalisation en réa . Hospitalisation en Pneumo	Re(BD4)C ou V (SP) (APB) (GNI) Pn(BD4)C ou V (SP) (APB) (GNI)	P111221 #	0,16
. Survie en réa . Décès en réa . Survie en Pneumo . Décès en Pneumo	SRe(BD4)C ou V (SP) (APB) (GNI) DRe(BD4)C ou V (SP) (APB) (GNI) SPn(BD4)C ou V (SP) (APB) (GNI) DPn(BD4)C ou V (SP) (APB) (GNI)	P1112211 # P1112221 #	0,83 0,95

Hypothèses de coûts

	Expressions des variables et valeurs				
	SPFX	RULID	AUG	ORELOX	ROC Inj
Coût de l'antibiotique	CS=450	CR=179,60	CA=227,10	CO=432,40	CI=1119*
Autres coûts ambulatoires					
<ul style="list-style-type: none"> • des succès en consultations • des succès en visites 				CMSC = 193,40	CMSV = 260,50
Autres coûts ambulatoires					
<ul style="list-style-type: none"> • des échecs traités en ville(cons ou vis.) • des échecs hospitalisés (cons ou vis) 				CME(C ou V) = 830,90	CMEH(C ou V) = 162,10
Coûts hospitaliers					
<ul style="list-style-type: none"> • Coût hospitalier moyen 				CHMo = 21 702	
<ul style="list-style-type: none"> • Coût hospitalier en réa • Coût hospitalier en pneumo 				CHRe = 43772	CHPn = 17498

Taux d'efficacité sur les germes : probabilités et plages de variations

(C3G : 2 hypothèses :
V0 = hypothèse haute,
V1 = hypothèse basse)

Descriptif	Nom de la variable	Expression de proba	Valeur des probabilités							
			SPFX	RUL	AUG	ORELOX		ROC Inj		
						V0	V1	V0	V1	
Succès/BD4 Echec/BD4	SucBD4(C,V) EchBD4(C,V)	C(V)1111 #	0,92	0,89	0,79	0,79	0,79	0,79	0,79	0,79
Succès/SPn Echec/SPn	SucSPn(C,V) EchSPn(C,V)	C(V)1121 #	0,89	0,84	0,8	0,8	0,89	0,93	0,93	0,93
Succès/APB Echec/APB	SucAPB(C,V) EchAPB(C,V)	C(V)1131 #	0,96	0,9	0,86	0,86	0,96	0,86	0,96	0,96
Succès/GNI Echec/GNI	SucGNI(C,V) EchGNI(C,V)	C(V)1141 #	0,85	0,84	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8

BIBLIOGRAPHIE

- ¹ T. Lecomte « Evolution de la morbidité déclarée ». France 1979-1980. CREDES. Mars 1986.
- ² M.A. Woodhead, J.T. MacFarlane, J.S. McCracken et al. « Prospective study of the aetiology and outcome of pneumonia in the community » *The Lancet*. 1987; 1: 671-4.
- ³ G.D. Fang, M. Fine, J. Orloff et al. « New and emerging etiologies for community-acquired pneumonia with implications for therapy ». *Medicine* 1990, vol. 69, n° 5.
- ⁴ A. Ortvist, J. Hedlund, L. Grillner et al. « ???? » *Eur Rep J*. 1990; 3:1105-1113.
- ⁵ M. Fine, D.N. Smith, D.E. Singer. « Hospitalization decision in patients with community-acquired pneumonia : a prospective cohort study ». *The American Journal of Medicine*. 1990; 89: 713-721.
- ⁶ British Thoracic Society. « Community-acquired pneumonia in adults in british hospitals in 1983-1983 : a survey of aetiology, mortality, prognostic factors and outcome ». *Quarterly Journal of Medicine, New Series* 62, 1987; 239: 195-220.
- ⁷ J.T. MacFarlane, R.G. Finch, M.J. Ward, A.D. Macrae. « Hospital study of adult community-acquired pneumonia ». *The Lancet*, July 31, 1983: 255-258.
- ⁸ T.J. marrie, H. Durant, L. Yates. « Community-acquired pneumonia requiring hospitalization : 5-year prospective study ». *Reviews of infectious diseases*. July-Aug 1989, Vol II, n° 4.
- ⁹ A. Torrès, J. Sierra-Battles, A. Ferrer et al. « Severe community-acquired pneumonia. Epidemiology and prognostic factors ». *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 312-318.
- ¹⁰ P. Léophonte. « Pneumopathies infectieuses aiguës de l'adulte. Avant-propos ». *La Revue du Praticien*, 1989 ; 18 :1563-1564.
- ¹¹ P. Léophonte. « Pneumonies extra-hospitalières ». *Revue du Praticien*. 1989 ; 18 : 1570-1597.
- ¹² « Le secteur libéral des professions de santé en 1990 : Médecins ». Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés. Carnets statistiques 1991 N° 61.
- ¹³ P.S. Heckerling, T.G. Tape, R.S. Wigton et al. « Clinical prediction rule for pulmonary infiltrates ». *Annals of internal medicine*. 1990, 113: 664-670.
- ¹⁴ C. Mayaud, A. Parrot, S. Houacine et al. « Epidémiologie des germes responsables des infections communautaires des voies respiratoires inférieures ». *Med Mal Infect*. 1992, 2, spécial : 130-139.
- ¹⁵ Woodhead, J. MacFarlane, J. Rodgers et al. « Aetiology and outcome of severe community-acquired pneumonia ». *J. Infect*. 1985; 10; 204-10.
- ¹⁶ J. Blanquer, R. Blanquer, R. Borrás et al. « Aetiology of community acquired pneumonia in Valencia, Spain ; a multicentre prospective study ». *Thorax* 1991, 46 : 508-511.
- ¹⁷ B. Almirante, A. Pahissa, A.M. Planes et al. « Etiologia de las neumonias extra-hospitalarias ». *Med Clin*. 1985; 85 : 175-8.
- ¹⁸ E. Berntsson, T. Lagergård, O. Strannegård, B. Trollfors. « Etiology of community-acquired pneumonia in out-patients ». *Eur. J. Clin. Microbiol.* 4, 446-7.
- ¹⁹ Ph. Erard, F. Moser, A. Wenger et al. « Prospective study on community-acquired pneumonia diagnosed and followed up by private practitioners ». Communication à ICCAC, 1991 ; (Chicago). Abstract 56, p. 108. (Cité par Mayaud).
- ²⁰ Fiches synthétiques par pathologies, enquête de morbidité hospitalière 1985-1987. Documents statistiques N° 89, mai 1990. (p. 161).
- ²¹ H. Holmberg. « Aetiology of community-acquired pneumonia in hospital treated patients ». *Scand J Infect Dis*. 1987; 19:491-501.
- ²² M. Lévy, F. Dromer, N. Brion et al. « Community-acquired pneumoniae : importance of initial non-invasive bacteriologic and radiographic investigations ». *Chest*. 1992, 1 :43-48
- ²³ J.M. Fessier. « Etude de coûts : les séjours adressés pour pneumopathie aiguë bactérienne à l'hôpital universitaire ». CNEH. Paris, mars 1992