

Année 2007

Thèse N°3654 33 45/11

# THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

*Obtenu après soutenance du*

**MEMOIRE DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE  
PHARMACIE INDUSTRIELLE ET BIOMEDICALE**

*(Conformément à l'arrêté ministériel du 4 octobre 1988)*

Présenté et soutenu publiquement

Le 19 octobre 2007

Par



Marie Line Mottier, née le 7 mai 1975 à Paris

Interne des Hôpitaux

**IMPLICATIONS MEDICO-ECONOMIQUES  
DU CHOIX D'UN ALGORITHME  
DE PRISE EN CHARGE DES NAUSEES ET DES  
VOMISSEMENTS POST-OPERATOIRES (NVPO)  
Une expérience au CHU de Toulouse**

Directeur de thèse : Delphine CHENEVIER

- Président :** Monsieur le Professeur G. Houin
- Membres du jury :** Monsieur le Professeur J. Buxeraud  
Monsieur le Professeur J. M. Sénard  
Madame le Docteur D. Gueylard Chenevier
- Membres invités :** Monsieur le Professeur K. Samii  
Monsieur le Docteur P. Becade  
Madame le Docteur K. Ben M'Barek Delanoue  
Madame le Docteur S. Pomies

# UNIVERSITE DE LIMOGES

\*\*\*\*\*

1.9.2006

## FACULTE DE PHARMACIE

\*\*\*\*\*

**DOYEN DE LA FACULTE :** Monsieur le Professeur Gérard HABRIOUX  
**ASSESEUR :** Madame le Professeur Dominique CHULIA  
**ASSESEUR :** Monsieur Francis COMBY

### **PROFESSEURS :**

BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE CHIMIE THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACOTECHNIE
DELACE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DREYFUSS Gilles	PARASITOLOGIE-MYCOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	PHYSIQUE-BIOPHYSIQUE
HABRIOUX Gérard	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
LOUDART Nicole	PHARMACODYNAMIE
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

## MAITRES DE CONFERENCES

ALLAIS Daovy	PHARMACOGNOSIE
BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, MATHEMATIQUES, INFORMATIQUE
CARDI Patrice	PHYSIOLOGIE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE
COMBY Francis	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DELEBASSEE Sylvie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DREYFUSS Marie-Françoise	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE
FROISSARD Didier.	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LAGORCE Jean-François	CHIMIE ORGANIQUE (en disponibilité)
LARTIGUE Martine	PHARMACODYNAMIE
LIAGRE Bertrand	SCIENCES BIOLOGIQUES
LOTFI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE
MOREAU Jeanne	IMMUNOLOGIE
PARTOUCHE Christian	NEUROLOGIE, ENDOCRINOLOGIE
POUGET Christelle	PHARMACIE GALENIQUE
ROUSSEAU Annick	BIOMATHEMATIQUES
SIMON Alain	CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE MINERALE
TROUILLAS Patrick	BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE PHARMACEUTIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE
VIGNOLES Philippe	BIOMATHEMATIQUES

**PROFESSEUR CERTIFIE :**

MARBOUTY Jean-Michel

ANGLAIS

**ATER A MI-TEMPS :**

BEGAUD-GRIMAUD Gaelle

See M.le Prof. BOTINEAU

COURTIOUX Bertrand

See M. le Prof. DREYFUSS

LE JEUNE Anne-Hélène

See M.le Prof. BOTINEAU

MOUSSEAU Yoanne

See M. tes Prof. DREYFUSS et MOESCH

SAMARA Maha

See Mme le Prof. OUDART

YAHIAOUI Samir

See M. le Prof. BUXERAUD

## **A NOTRE PRESIDENT DE THESE :**

### **Monsieur le Professeur Georges Houin**

Professeur des Universités,  
Pharmacologie Pharmacocinétique, Faculté des Sciences Pharmaceutique, Toulouse  
Praticien Hospitalier,  
Directeur du Laboratoire de Pharmacocinétique et de Toxicologie Clinique, CHU de Toulouse

*Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse.*

*Durant ces trois années de garde, mon passage dans votre service aura été l'occasion d'apprécier la Toxicologie Clinique et la Biologie dans votre service.*

*Vous avez toujours fait preuve d'une grande disponibilité et de beaucoup de gentillesse.*

*Veillez trouver dans ce document, le témoignage de mon profond respect et de ma gratitude.*

## A NOTRE JURY DE THESE

### **Monsieur le Professeur Jacques Buxeraud,**

Professeur des Universités,  
Chimie Organique, Chimie Thérapeutique,  
Faculté de Pharmacie, Limoges

*Vous avez accepté de faire partie de ce jury et de donner une appréciation sur cette thèse. Veuillez croire à ma plus sincère reconnaissance et soyez assuré de ma plus profonde gratitude*

### **Monsieur le Professeur Jean Michel Sénard**

Professeur des Universités,  
Pharmacologie Clinique, Faculté de Médecine de Purpan, Toulouse  
Praticien Hospitalier,  
Responsable de l'UF3 : Pharmacologie du Système Nerveux Autonome (unité INSERM 586)  
Service de Pharmacologie Clinique, CHU de Toulouse

*Mon semestre en Pharmacovigilance m'a beaucoup appris, mais je n'ai cependant pas eu la chance de travailler sous votre direction. Je vous remercie de l'intérêt que vous avez bien voulu accorder à ce travail et pour votre présence à cette soutenance.*

*Soyez assuré de notre reconnaissance et de notre profond respect*

### **Madame le Docteur Delphine Gueylard Chenevier**

Pharmacien,  
Pôle Pharmacie, CHU de Toulouse  
CoRéMéDiMS-MIP,  
Faculté des Sciences Pharmaceutique, Université Paul Sabatier, Toulouse III

*Il y a des rencontres qui sont des tournants dans une vie professionnelle. Je te remercie de m'avoir fait connaître la pharmacoeconomie et de m'avoir guidé sur ce long et difficile cheminement. Ton aide, ta disponibilité, ta rigueur scientifique et tes conseils avisés auront été des repères précieux durant cette période,  
Un très grand merci à toi,*

## **Monsieur le Professeur Kamran Samii**

Professeur des Universités,  
Anesthésiologie, Faculté de Médecine de Rangueil, Toulouse  
Praticien Hospitalier,  
Pôle d'Anesthésie Réanimation, Hôpital de Purpan, CHU de Toulouse

*Vous avez accepté de juger ce travail et nous en sommes très honorés.*

*Veillez trouver au travers de ce travail le témoignage de notre profond respect et soyez assuré de notre reconnaissance*

## **Monsieur le Docteur Philippe Bécade**

Chirurgien Digestif et Viscéral,  
Clinique du Pont de Chaume, Montauban  
Ex Maître de Conférence en Anatomie, Faculté de Médecine de Rangueil, Toulouse

*Nous espérons que ce travail aura attiré votre attention en tant que chirurgien et que nous serons parvenus à vous intéresser à un des aspects économiques de la prise en charge opératoire.*

*Recevez le témoignage de nos remerciements les plus sincères.*

## **Madame le Docteur Khadija Ben M'Barek Delanoue**

Praticien Hospitalier,  
Pôle d'Anesthésie Réanimation, Hôpital de Purpan, CHU de Toulouse

*Je vous remercie d'avoir permis cette collaboration médecin-pharmacien si enrichissante et d'avoir initié cette réflexion et ce travail passionnant sur ce « little big problem » de l'Anesthésie. Ce travail témoigne de l'estime que nous vous portons,  
Sois assurée de notre reconnaissance.*

## **Madame le Docteur Sylvie Pomiès**

Praticien Hospitalier,  
Pharmacien Responsable de Site (Rangueil) et de la Délivrance Médicament  
Pôle pharmacie, CHU de Toulouse

*Je vous remercie très vivement d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Votre participation illustre votre implication dans ce projet d'évaluation commun pôle Pharmacie/pôle Anesthésie, domaine difficile dont vous êtes la référente.*

*Recevez le témoignage de notre profond respect*

## REMERCIEMENTS

*Je remercie tous les patients pour s'être si gentiment prêtés à ces entretiens, en dépit de suites opératoires parfois pénibles et le personnel soignant du CHU pour sa disponibilité. Un grand merci également à tout ceux qui ont contribué de près ou de loin à cette étude*

*Merci à toi Bertrand pour cette collaboration et ce partage, notamment lors du recueil où nous avons sillonné le CHU à la recherche des patients opérés perdus.*

*Merci à toute l'équipe de la pharmacie de Montauban pour leur accueil si chaleureux, leur soutien, leur convivialité durant cette période particulière, mais aussi aux pharmaciens qui m'ont permis de finir ce travail dans la sérénité,*

*Une pensée émue pour mon passage en Pharmacovigilance, au CIC et au CoRéMédiMS qui m'ont tant apporté ; sans oublier la pharmacie de Clermont Ferrand et l'antenne maternité.....*

*Une mention spéciale à M Mouchotte du contrôle de gestion et à Mme Rigoni pour leurs éclairages*

*Le CHU de Toulouse aura constitué une nouvelle étape si riche de ma vie. Merci à tous ceux trop nombreux que je n'ai pu citer et qui ont contribué à mon évolution professionnelle et personnelle, parfois sans le savoir. Cette thèse ferme une parenthèse de dix ans.*



*Je dédie ce travail :*

*A tous ceux qui ont eu malheureusement à vivre ces épisodes si désagréables  
durant un de leurs séjours hospitaliers,*

*A mes parents, pour leur confiance, leur amour, qui m'ont permis d'aller si  
loin et d'y croire quoiqu'il arrive durant toutes ces années d'étude..... Voilà,  
c'est enfin fini !*

*A ma famille qui m'a tant apporté,  
Une pensée particulière à ma sœur qui prend la suite, à mon père qui s'est  
tant battu pour être là, ce jour particulier et à ma mère pour son soutien  
inconditionnel*

*A Marc Henri, si cher à mon cœur, qui a été présent à mes côtés toute cette  
année,*

*A mes amis de Paris, de Perpignan, de Montpellier, de Clermont Ferrand et  
d'ailleurs : pour tous ces bons moments passés ensemble et pour tous les  
futurs ; le pigeon voyageur va peut être se poser.....*

*A tous ceux qui sont venus me soutenir ou qui auraient aimé partager ce  
moment.*

*A Prozac, pour son soutien ronronesque.....*

# ABREVIATIONS

<b>5HT</b> .....	Sérotonine
<b>AFSSaPS</b> .	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
<b>AG</b> .....	Anesthésie Générale
<b>AINS</b> .....	Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
<b>ALR</b> .....	Anesthésie Loco-Régionale
<b>AMM</b> .....	Autorisation de Mise sur le Marché
<b>Anti-NK1</b> .	Antagoniste du récepteur de type 1 à la NeuroKinine (NK1)
<b>AP</b> .....	Area Postrema
<b>ARH</b> .....	Agence Régionale d'Hospitalisation
<b>ATC</b> .....	Anatomical Therapeutic Classification
<b>ATIH</b> .....	Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation
<b>C/E</b> .....	Coût-Efficacité
<b>CHU</b> .....	Centre Hospitalier Universitaire
<b>CME</b> .....	Commission Médicale d'Etablissement
<b>CTZ</b> .....	Chemoreceptive Trigger Zone (zone gâchette chimiosensible)
<b>DIM</b> .....	Département d'Information Médicale
<b>DMS</b> .....	Dispositifs Médicaux Stériles
<b>DRG</b> .....	Diagnostic Related Groups
<b>ECG</b> .....	Electro-Encéphalogramme
<b>ENC</b> .....	Echelle Nationale des coûts
<b>EPP</b> .....	Evaluation des Pratiques Professionnelles
<b>ETP</b> .....	Equivalent Temps Plein
<b>EVA</b> .....	Echelle Visuelle Analogique
<b>FDA</b> .....	Food Drug Administration (équivalent américain de l'AFSSaPS)
<b>GEF</b> .....	Logiciel de Gestion Economique et Financière
<b>GHM</b> .....	Groupe Homogène de Malade
<b>GHS</b> .....	Groupe Homogène de Séjour
<b>HAS</b> .....	Haute Autorité de Santé
<b>IM</b> .....	Intra-Musculaire
<b>IMC</b> .....	Indice de Masse Corporelle (poids/T <sup>2</sup> )
<b>IV</b> .....	Intraveineuse
<b>IVD</b> .....	Intraveineuse Directe
<b>IVL</b> .....	Intraveineuse Lente
<b>MCO</b> .....	Médecine Chirurgie Obstétrique
<b>NGAP</b> .....	Nomenclature Générale des Actes Professionnels
<b>NV</b> .....	Nausées et Vomissements
<b>NVPO</b> .....	Nausées et Vomissements Post-Opératoires
<b>NTH</b> <sup>[1]</sup> .....	Number-Needed-to-Harm (nombre de patients à traiter avant d'obtenir un effet indésirable)
<b>NNT</b> <sup>[2]</sup> .....	Number-Needed-to-Treat (nombre de patients devant recevoir le traitement pour obtenir un soulagement de 50 % du symptôme [3])
<b>OR</b> .....	Odds Ratios
<b>PCA</b> .....	Patient Controlled Analgesia (analgésie autocontrôlée par le patient)
<b>PFHT</b> .....	Prix Fabricant Hors Taxe
<b>PMSI</b> .....	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
<b>PUI</b> .....	Pharmacie d'Usage Intérieur
<b>RCED</b> .....	Ratio Coût-Efficacité Différentiel
<b>RCEI</b> .....	Ratio Coût-Efficacité Incrémental
<b>RCEM</b> .....	Ratio Coût-Efficacité Moyen

**RCP**..... Résumé des Caractéristiques du Produit  
**ROC**..... Receiver Operating Characteristic Curve (courbe de ROC)  
**RUM** ..... Résumé d'Unité Médicale  
**SC**..... Sous Cutanée  
**SNC**..... Système Nerveux Central  
**SSPI** ..... Salle de Soins Post-Interventionnelle  
**T2A** ..... Tarification à l'Activité  
**TTC**..... Toute Taxe Comprise  
**VO**..... Voie Orale

# TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION GENERALE .....</b>	<b>15</b>
<b>SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE.....</b>	<b>18</b>
1. INTRODUCTION .....	19
2. NAUSEES ET VOMISSEMENTS POST-OPERATOIRES (NVPO).....	19
2.1. <i>Définitions</i> .....	19
2.1.1. <i>Nausées (nausea) [9]</i> .....	19
2.1.2. <i>Vomissements (vomiting) [11]</i> .....	20
2.1.3. <i>Efforts de vomissement ou 'haut le cœur' (retching) [9, 12, 13]</i> .....	20
2.2. <i>Conséquences des NVPO</i> .....	20
2.3. <i>Données épidémiologiques et facteurs de risque</i> .....	20
2.3.1. <i>Epidémiologie</i> .....	20
2.3.2. <i>Populations à risque</i> .....	21
2.4. <i>Mécanismes impliqués</i> .....	21
2.4.1. <i>Données d'anatomie et de physiologie</i> .....	22
2.4.2. <i>Récepteurs</i> .....	23
3. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES NVPO.....	24
3.1. <i>Traitements disponibles</i> .....	24
3.1.1. <i>Traitements non médicamenteux [12, 34]</i> .....	24
3.1.2. <i>Traitements médicamenteux</i> .....	25
3.2. <i>Stratégie de prise en charge</i> .....	31
3.2.1. <i>Modalités de prise en charge</i> .....	31
3.2.2. <i>Sélection des patients à risque</i> .....	33
4. IMPACT ECONOMIQUE DE LA PRISE EN CHARGE DES NVPO .....	36
4.1. <i>Evaluation médico-économique et pharmaco-économie</i> .....	36
4.1.1. <i>Définitions</i> .....	36
4.1.2. <i>Types d'études pharmaco-économiques</i> .....	37
4.2. <i>Analyse décisionnelle et modèles de décision</i> .....	39
4.3. <i>Détermination des coûts</i> .....	42
4.3.1. <i>Définitions des coûts</i> .....	42
4.3.2. <i>Utilisation des coûts en pharmaco-économie</i> .....	47
4.4. <i>Problématique économique de la prise en charge des NVPO</i> .....	51
5. CONCLUSION .....	55

<b>ETUDE EXPERIMENTALE</b> .....	<b>56</b>
<b>INTRODUCTION DE LA PARTIE EXPERIMENTALE</b> .....	<b>57</b>
<b>METHODOLOGIE</b> .....	<b>59</b>
1. PLAN EXPERIMENTAL .....	59
1.1. Méthode quasi-expérimentale.....	59
1.1.1. Etat des lieux ou phase I (novembre 2006) .....	59
1.1.2. Diffusion des recommandations de prise en charge (février 2007).....	59
1.1.3. Evaluation de l'après ou phase II (juin 2007) .....	59
1.2. Etude pilote.....	59
2. ELABORATION DE L'ALGORITHME DE PRISE EN CHARGE .....	60
3. RECUEIL DES DONNEES .....	61
3.1.1. Elaboration du questionnaire .....	61
3.1.2. Mesurer des NVPO .....	61
3.1.3. Méthode de recueil.....	62
4. GESTION DES DONNEES.....	63
4.1. Saisie des données.....	63
4.2. Codage et manipulation .....	63
4.2.1. Variables définissant les NVPO .....	63
4.2.2. Variables explorant les facteurs de risque associés .....	63
4.2.3. Variables explorant la prise en charge médicamenteuse .....	64
5. ANALYSE STATISTIQUE.....	64
6. EVALUATION MEDICO-ECONOMIQUE DE LA PRISE EN CHARGE DES NVPO .....	65
6.1. Caractéristiques de l'étude.....	65
6.1.1. Définition et objectif.....	65
6.1.2. Perspective .....	65
6.1.3. Population cible et horizon temporel .....	65
6.1.4. Critères d'analyse .....	66
6.2. Détermination des ressources consommées.....	66
6.2.1. Ressources consommées par la stratégie non ciblée (phase I) .....	66
6.2.2. Ressources consommées par l'application de l'algorithme (phase II) .....	68
6.3. Valorisation des ressources et coûts retenus .....	68
6.3.1. Coût de la prise en charge médicamenteuse prophylactique et curative par patient .....	68
6.3.2. Coût de la prise en charge curative non médicamenteuse par patient .....	68
6.4. Modélisation du ratio coût-efficacité .....	69
6.4.1. Modèle .....	69
6.4.2. Données de coût et d'efficacité .....	70
6.4.3. Calcul du ratio coût efficacité différentiel (RCED).....	71
6.5. Mesure de l'impact budgétaire de la mise en place de la stratégie prophylactique.....	71
6.5.1. Coûts spécifiques de prise en charge des NVPO .....	71
6.5.2. Calcul de l'impact budgétaire .....	73

<b>RESULTATS .....</b>	<b>75</b>
1. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION .....	75
1.1. <i>Caractéristiques des patients</i> .....	75
2. FACTEURS ASSOCIES AUX NVPO .....	77
3. PREVALENCE DES NVPO .....	78
4. MODALITES DE PRISE EN CHARGE DES NVPO .....	78
4.1. <i>Description des stratégies utilisées</i> .....	78
4.2. <i>Conformité à l'algorithme</i> .....	80
5. RESULTATS DE L'EVALUATION PHARMACO-ECONOMIQUE .....	80
5.1. <i>Coûts de prise en charge par patient (annexe 5)</i> .....	80
5.1.1. <i>Coût de la prise en charge médicamenteuse par patient et par médicament</i> .....	80
5.1.2. <i>Coûts de la prise en charge prophylactique médicamenteuse par patient pour chaque bras de l'algorithme</i> .....	82
5.1.3. <i>Coût de la prise en charge curative non médicamenteuse par patient</i> .....	82
5.1.4. <i>Coûts de la prise en charge des NVPO observés dans l'étude</i> .....	82
5.1.5. <i>Coûts de la prise en charge des NVPO par patient obtenus à partir de la modélisation réalisée à l'aide du logiciel TreeAge</i> .....	83
5.1.6. <i>Coût spécifiques de prise en charge des NVPO</i> .....	84
5.2. <i>Analyses coût-efficacité</i> .....	84
5.2.1. <i>Evaluation du RCED observé entre les phases I et II de l'étude</i> .....	84
5.2.2. <i>Modélisation coût efficacité combinant les données de l'étude et les données d'efficacité théoriques de l'algorithme</i> .....	85
5.2.3. <i>Impact budgétaire annuel</i> .....	88
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>91</b>
<b>CONCLUSION DE LA PARTIE EXPERIMENTALE.....</b>	<b>101</b>
<b>CONCLUSION GENERALE.....</b>	<b>102</b>
<b>SOMMAIRE.....</b>	<b>105</b>
<b>TABLE DES ILLUSTRATIONS .....</b>	<b>107</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>109</b>
TABLE DES ANNEXES .....	109
ANNEXE 1 : RÉSUMÉS DES COMMUNICATIONS AFFICHÉES.....	109
ANNEXE 2 : QUESTIONNAIRE DE L'ETUDE PHARMACO-EPIDEMIOLOGIQUE .....	112
ANNEXE 3 : ALGORITHME DE PRISE EN CHARGE DES NVPO .....	114
ANNEXE 4 : QUESTIONNAIRE D'ENQUETE SUR LES PRATIQUES DE PRISE EN CHARGE DES NVPO	115

ANNEXE 5: COUTS DIRECTS DE PRISE EN CHARGE DES NVPO PAR PATIENT .....	117
ANNEXE 6: COUTS SPECIFIQUES DE PRISE EN CHARGE DES NVPO PAR PATIENT .....	121
<b>INDEX .....</b>	<b>130</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>131</b>

# **INTRODUCTION GENERALE**



Il y a 10 ans en France, naissait le premier plan national de lutte contre la douleur<sup>1</sup>. Cette décision était l'expression d'une prise de conscience collective et tendait à mettre en lumière le fait que le patient n'était pas seulement un corps malade à guérir, mais un tout à considérer dans la logique de la définition de l'OMS concernant la santé<sup>2</sup>. Le traitement de cette question allait ouvrir de nouvelles perspectives concernant la prise en charge post-opératoire. L'acte anesthésique ne permet plus seulement un acte opératoire sans risque, mais également un réveil de qualité, sans douleur et un retour rapide à la vie normale [4]. Le traitement des nausées et des vomissements post opératoires (NVPO) est alors rapidement apparu comme une nécessité et les études se sont multipliées à ce sujet dans les vingt dernières années [5].

Malgré cela, la prise en charge reste encore inégale dans la pratique puisqu'il n'y a pas de consensus. De plus, l'incidence moyenne des NVPO (20 à 30 %) retrouvée dans les études démontre que ce problème reste encore une réalité post-opératoire [6]. Il suffit pourtant d'interroger un patient qui en a fait l'expérience - c'est un des souvenirs post opératoires les plus pénibles [7, 8] - pour réaliser l'importance de prise en charge de ces effets iatrogènes. La difficulté réside dans le fait qu'il n'existe pas à ce jour de médicaments ayant clairement démontré d'efficacité établie en prophylaxie, mais également parce que la population cible n'est pas parfaitement identifiée puisque dépendante de nombreux facteurs de risque dont l'implication est parfois critiquée.

Par ailleurs, dans le contexte de la tarification à l'activité (T2A), le choix des modalités du traitement prophylactique et curatif des NVPO peut avoir un impact sur le coût global des patients opérés. Dans ces conditions, ce choix ne doit pas se limiter uniquement au critère d'efficacité clinique, mais intégrer le critère économique dans la décision médicale. Cette réflexion n'est cependant pas aisée en pratique. D'une part, il existe peu d'études sur le rapport coût-efficacité des stratégies antiémétiques et d'autre part, leurs données sont difficilement extrapolables dans le cadre d'une activité opératoire polyvalente.

Nous nous sommes interrogés sur la pratique de prise en charge des NVPO au CHU de Toulouse et sur la réponse locale que nous pouvions y apporter en proposant une stratégie à la fois prophylactique et curative qui soit efficace et financièrement acceptable. Le comité des médicaments d'anesthésie du CHU a donc décidé de mettre en place une étude qui avait pour

---

<sup>1</sup> Circulaire DGS/DH n° 98/586 du 22 septembre 1998

<sup>2</sup> La santé est un état de complet bien-être physique, mental et social, et ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité.

objectif d'en proposer les modalités et d'en évaluer l'impact économique. Ce projet transversal et commun aux pôles Anesthésie et Pharmacie, a impliqué médecins et pharmaciens. Le travail présenté ici traite plus particulièrement des conséquences économiques de la modification des pratiques envisagée.

Après avoir revu les données de la littérature concernant les NVPO, leur prise en charge et l'approche médico-économique réalisable dans ce contexte, une étude coût-efficacité sera présentée sous un double versant. Les résultats de la partie pharmaco-épidémiologique seront succinctement exposés<sup>3</sup> pour orienter davantage le propos sur la mesure de l'impact économique de cet l'algorithme de prise en charge et sur son ratio coût-efficacité différentielle.

---

<sup>3</sup> Travail réalisé dans la thèse de B Basset : « Prise en charge des NVPO au CHU de Toulouse : mise en place d'un algorithme ».

# **SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE**

# ***1. Introduction***

Bien que de nombreux médicaments anti-émétiques soient disponibles et évalués dans la prise en charge des NVPO, leur usage prophylactique systématique n'est pas souhaitable. En effet, tous les patients ne présentent pas un risque de survenue de ces évènements indésirables. Dans ce cas, la prophylaxie peut avoir un rapport bénéfice risque défavorable. En outre, leur utilisation en association peut s'avérer nécessaire car leur efficacité est relative. C'est pourquoi, il est important de comprendre les mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'apparition des NVPO afin de : prédire les facteurs de risque et mettre en place des stratégies thérapeutiques adaptées. Actuellement, ne disposant d'aucun « gold standard » de traitement, il est apparu nécessaire de réaliser préalablement une synthèse des données de la littérature avec un triple objectif :

- Présenter succinctement les données épidémiologiques et répertorier les facteurs de risque liés à la survenue des NVPO pour caractériser une population cible.
- Préciser les approches médicamenteuses décrites dans la littérature afin de proposer une stratégie thérapeutique de prise en charge à la fois prophylactique et curative des NVPO.
- A partir des différentes méthodes d'évaluation médico-économique : exposer la problématique économique de cette prise en charge.

## ***2. Nausées et Vomissements Post-Opératoires (NVPO)<sup>4</sup>***

Les nausées et vomissements post-opératoires ou NVPO représentent l'ensemble des nausées et/ou vomissements survenant dans les 24 premières heures suivant l'acte chirurgical [9]. Ce sont des complications "mineures" de la chirurgie, définies comme des évènements iatrogènes. Ils peuvent être précoces, s'ils apparaissent dans les six premières heures après l'intervention, ou tardifs [10].

### **2.1. Définitions**

#### ***2.1.1. Nausées (nausea) [9]***

Les nausées sont des signes précurseurs, mais non obligatoires des vomissements. Elles consistent en une sensation subjective et déplaisante, accompagnant un besoin de vomir.

---

<sup>4</sup> Pour plus de détails, se référer à la thèse de B Basset : « Prise en charge des NVPO au CHU de Toulouse : mise en place d'un algorithme ».

Cliniquement, c'est le désir de vomir sans présence de mouvements musculaires expulsifs. Elles deviennent sévères lorsque la sécrétion de salive augmente et que le pouls devient plus rapide avec des perturbations vasomotrices et des sueurs [6].

### **2.1.2. Vomissements (vomiting) [11]**

Les vomissements correspondent à une expulsion forcée du contenu gastrique par la bouche, générée par la contraction soutenue des muscles abdominaux, la descente du diaphragme et l'ouverture du cardia.

### **2.1.3. Efforts de vomissement ou 'haut le cœur' (retching) [9, 12, 13]**

L'effort de vomissement se définit comme une contraction spasmodique et rythmique des muscles diaphragmatiques et abdominaux transverses sans expulsion du contenu gastrique. Signe d'un estomac vide, ils sont en général aussi inconfortants pour le patient que les vomissements.

## **2.2. Conséquences des NVPO**

L'apparition de NVPO peut être à l'origine de nombreuses complications en chirurgie (fragilité des anastomoses, saignements, déshydratation, déhiscences des sutures) [14]. Elle peut entraîner des pneumopathies d'inhalation chez les patients inconscients de réanimation, d'où des allongements possibles de la durée d'hospitalisation [3] ou des réhospitalisations, pour la chirurgie ambulatoire [15]. C'est également une source majeure d'inconfort pour le patient. Une étude très récente montre d'ailleurs l'importance de l'apparition de ces événements du point de vue des patients, ceux-ci étant prêts à payer 65 €<sup>5</sup> pour les éviter [16]. Ces résultats concordent avec ceux trouvés dans la douleur post-opératoire [8].

## **2.3. Données épidémiologiques et facteurs de risque**

### **2.3.1. Epidémiologie**

L'incidence des NVPO peut varier entre 20 à 80 % [17], selon la nature du symptôme, sa récurrence (épisode isolé ou continu) ou son intensité [3]. Cela représenterait près d'un opéré sur trois [10, 18]. Ces événements surviennent dans plus de la moitié des cas après la sixième heure postopératoire et peuvent être ignorés de l'équipe d'anesthésie [10].

---

<sup>5</sup> Somme estimée par la méthode de la disposition à payer qui consiste à évaluer à partir d'un pari fait par l'individu, combien celui-ci serait prêt à payer pour pouvoir disposer de la thérapeutique. Ce montant est le reflet de l'importance accordée par le patient à cet événement. Un montant de 65 € est une valeur élevée, le phénomène étudié est donc important pour les patients.

### **2.3.2. Populations à risque**

La variation d'incidence des NVPO s'explique principalement par le caractère multifactoriel des NVPO. Différents facteurs de risque ont été mis en évidence dans la littérature. Il peut s'agir de facteurs individuels ou de facteurs liés à l'anesthésie et/ou à la chirurgie.

#### **2.3.2.1. Facteurs de risques liés aux patients**

Le sexe féminin est un facteur de risque qui revient constamment dans les études [19], ce qui a amené certains à s'interroger également sur le rôle des cycles menstruels [20]. D'autres facteurs semblent intervenir fortement comme les antécédents de mal des transports ou de NVPO, mais aussi le statut de non fumeur [21]. Certains paramètres comme l'âge [22], l'indice de masse corporelle [9] ou l'anxiété [23, 24] sont également cités, mais restent controversés.

#### **2.3.2.2. Facteurs de risques liés à l'anesthésie**

La durée de l'anesthésie augmenterait le risque de NVPO [25], ainsi que l'administration d'halogénés [26] ou de protoxyde d'azote [14]. En revanche, l'anesthésie locorégionale [14] et l'induction par du propofol [27] auraient un impact positif sur la survenue d'évènement. Les traitements morphiniques posent aussi problème puisqu'ils ont un potentiel émétisant important [3]. D'autres facteurs ont pu être impliqués comme l'état d'hydratation du patient [28], la vidange gastrique per opératoire [9] et la décurarisation par néostigmine [14].

#### **2.3.2.3. Facteurs de risques liés à la chirurgie**

L'influence de la chirurgie est controversée [21, 25, 29]. Même si la plupart des études ont été réalisées dans des populations chirurgicales considérées à haut risque de NVPO (chirurgie gynécologique, ophtalmologique, etc.), il est possible que les patients inclus dans ces études présentent également des facteurs de risque individuels induisant prioritairement le risque de survenue de NVPO [9].

## **2.4. Mécanismes impliqués**

La question de savoir pourquoi on a des NVPO après une intervention n'est pas résolue, puisque les étiologies exactes des NVPO restent méconnues et qu'il n'y a pas de modèle animal les reproduisant [17]. Parmi toutes les afférences susceptibles d'entraîner des vomissements, toutes n'entrent pas forcément en compte dans les NVPO [30].

### 2.4.1. Données d'anatomie et de physiologie

Décrits pour la première fois en 1956, les NVPO engagent un processus physiologique complexe [13]. Le vomissement est un réflexe protecteur de l'organisme, initié principalement par des afférences directes sur le centre du vomissement [17]. Ce centre est localisé dans la médulla, région diffuse du système nerveux central et située dans la partie dorsale de la formation réticulée du tronc cérébral [13].



Figure 1: Représentation des organes circumventriculaires<sup>6</sup>

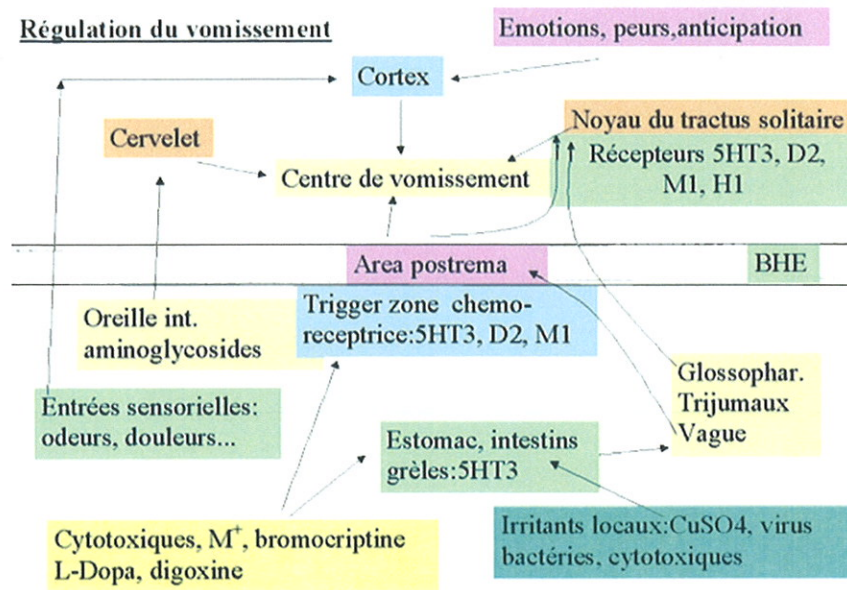
Le centre du vomissement centralise et gère les influx venant de tout l'organisme (figure 2). Il serait également sollicité lors de la survenue des nausées, mais à des niveaux de stimulation inférieurs [30].

La seconde zone impliquée dans les vomissements est la zone gâchette chimiosensible (CTZ ou Chemoreceptive Trigger Zone). Cette zone voisine située dans l'area postrema (AP) (figure 1), est reliée au centre du vomissement par les synapses de certains neurones [14]. Jouxant la barrière Hémato Encéphalique, elle peut être activée par de nombreuses

<sup>6</sup> Image radio du CHU de Strasbourg, site Internet : <http://www.rocq.inria.fr/who/Marc.Thiriet/Gloss/Bio/Neuro/RadioAnat.html>

Légende : Bulbe (MOb), area postrema (AP), nerf abducteur de l'oeil (VI), Pont (Po) qui forme le plancher du V4 (2), lobules pré-Central (9), culmen (Cu), Declive (De), Tuber (Tu), Pyramide (Pyr) et Nodule (10), tonsilles (3), grande citerne (\*\* étoiles blanches), mésencéphale (Mes), aqueduc (6), tectum des colliculi inférieurs auditifs (4) et supérieurs optiques (5), corps pinéal (Pin) baigné de la citerne ambiante (\* blanche), corps mamillaires (cm), artère basilaire (b), chiasma des nerfs optiques (X), hypophyse (Hyp), commissure antérieure (CA), IIIe Ventricule (V3), Foramen interventriculaire (FIV), bec (bCC), genou (gCC), tronc (tCC) et splénium (sCC) du corps calleux, Gyras rectus (GRec), artère cérébrale antérieure (têtes de flèche noire) dans le sillon cingulaire, gyrus cingulaire (GCing), gyrus post-central (PoC), gyrus pré-central (PreC), gyrus frontal supérieur (F1), Précuneus (PreCu), sillon intrapariétal (sIP), sillon pariéto-occipital (sPO), cuméus occipital (Cu), sillon calcarin (sCA), Sinus droit (SD).

substances chimiques et reçoit aussi des afférences périphériques des neurones sympathiques et parasympathiques.



**Figure 2: Mécanismes de régulation du vomissement<sup>7</sup>**

Les afférences directes (cortex vestibulaire, tractus digestif) concerneront prioritairement le centre de vomissement, alors que les afférences indirectes (stimuli chimiques et nerveux) passeront plutôt par la CTZ (figure 2).

### 2.4.2. Récepteurs

Quatre chémorécepteurs sont principalement impliqués dans la survenue de ces symptômes :

- Les récepteurs muscariniques M1 de l'AP, du tractus solitaire et du noyau vestibulaire.
- Les récepteurs dopaminergiques D2, D3 de l'AP ou en périphérie.
- Les récepteurs H1, H2, H3 (histamine) du noyau vestibulaire et du noyau du tractus solitaire (absents de l'AP)
- Les récepteurs à la sérotonine de l'AP, du noyau du raphé et du tractus solitaire. Parmi l'ensemble des récepteurs sérotoninergiques, les 5HT3 auraient une importance particulière dans le mécanisme du vomissement, notamment lorsqu'ils sont localisés dans l'AP et sa périphérie.

Chacun des antiémétiques utilisés dans la prise en charge thérapeutique des NVPO va avoir pour cible un de ces récepteurs. Les plus sélectifs agissent sur le centre de vomissement et la CTZ, entraînant moins d'effets indésirables [14].

<sup>7</sup> Schéma du site Internet: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/poly223.gif>



### ***3. Prise en charge thérapeutique des NVPO***

De très nombreuses études cliniques ont été menées ces dernières années sur les traitements curatifs et prophylactiques des NVPO chez l'adulte et l'enfant [10, 12, 14, 17, 31, 32]. Malgré cette abondante littérature, il n'existe actuellement aucun consensus sur la prise en charge des NVPO [17] et l'efficacité de certains de ces traitements reste encore largement discutée [33]. L'ensemble de ces travaux permet de dresser un panorama des différentes alternatives disponibles.

#### **3.1. Traitements disponibles**

Bien que les traitements médicamenteux aient apporté un meilleur niveau de preuve dans la prise en charge prophylactique et curative des NVPO, des techniques alternatives préventives existent.

##### ***3.1.1. Traitements non médicamenteux [12, 34]***

Ces techniques alternatives sont en cours d'évaluation, même si certaines données d'efficacité sont encourageantes. Elles ont l'inconvénient de nécessiter un investissement en terme de formation du personnel soignant et d'être difficiles à standardiser en pratique [34].

###### ***3.1.1.1. Acupuncture***

C'est la technique alternative la plus connue et la mieux évaluée. Son effet reposerait sur la stimulation d'un point (P6) localisé entre les tendons flexeurs ; trois doigts en dessous du poignet [14]. Sa stimulation engendrerait une libération d'endomorphines  $\beta$  dans le liquide cérébro-spinal potentialisant l'action antiémétique des récepteurs  $\mu$  et entraînant des changements dans la transmission sérotoninergique. Une méta analyse a d'ailleurs mis en évidence une efficacité supérieure au placebo pour les NVPO précoces [34].

###### ***3.1.1.2. Suggestion & hypnose [35]***

Il existe peu de données à ce sujet et les études sont de qualité méthodologique pauvre.

###### ***3.1.1.3. Aromathérapie et phytothérapie [10, 12, 34]***

Du grec "arôma" (arôme) et "therapeia" (soin, cure), l'aromathérapie<sup>8</sup> se définit comme l'utilisation médicale d'extraits aromatiques des plantes (essences et huiles essentielles) alors que la phytothérapie fait usage de la totalité de la plante. Les plantes utilisées dans le traitement prophylactique des NVPO sont connues pour leurs propriétés spasmolytiques et carminatives. Elles peuvent être utilisées sous différentes formes. L'huile de menthe poivrée est inhalée via une lingette imprégnée, la poudre de racine de gingembre est ingérée

<sup>8</sup> Définition issue de Wikipédia ([www.wikipédia.fr](http://www.wikipédia.fr))

directement. Ces méthodes ont une efficacité transitoire et nécessitent d'être relayées par d'autres traitements.

### **3.1.2. Traitements médicamenteux**

#### **3.1.2.1. Problématique du traitement**

Actuellement, aucun médicament sur le marché n'a fait l'objet d'un développement spécifique dans l'indication des NVPO. La recherche de médicaments efficaces s'est faite empiriquement à partir des spécialités déjà disponibles pour le traitement symptomatique des nausées et des vomissements (anticholinergiques, antihistaminiques, neuroleptiques, anxiolytiques, antagonistes des récepteurs à la sérotonine, corticoïdes). Ceci est particulièrement vrai pour la prévention des NVPO, domaine dans lequel il n'y a que peu d'AMM (tableau I<sup>9</sup>).

Avec le développement des plans de lutte contre la douleur, la PCA et par conséquent les morphiniques sont plus largement utilisés, ce qui accroît le risque de NVPO chez les patients opérés [3]. Si les médicaments anti-émétiques sont nombreux, nous nous trouvons néanmoins dans une situation paradoxale. Les médicaments les mieux évalués par les études de la littérature sont aussi ceux qui ne disposent pas d'AMM en France pour cette indication (aucune AMM en prévention des NVPO sans condition chez l'adulte). La majorité des études cliniques a été réalisée à l'étranger, à partir parfois, de spécialités non disponibles en France (Dimenhydrinate) [33].

Deux situations sont retrouvées en pratique. Soit les indications sont larges et non spécifiques de la survenue des NV en post-opératoire (traitement symptomatique), soit elles sont spécifiques, mais restreintes à certaines conditions d'utilisation (prévention des NVPO induits par les morphiniques administrés par PCA chez l'adulte). Il n'existe pas d'AMM pour la prévention des NVPO chez l'adulte - en dehors de celle du dropéridol - alors qu'elle existe chez l'enfant (situation très rare dans l'arsenal thérapeutique français).

---

<sup>9</sup> Sources issues de la base de données RCB

**Tableau I : Indications de l'AMM française des médicaments anti-émétiques**

	<i>Prévention</i>	<i>Traitement curatif</i>
<i>Adulte</i>	<p><b>NVPO induits par les morphiniques, en PCA, en post-opératoire</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>dropéridol (Droleptan®)</i> 2,5mg, amp de 1ml : 0,625 à 1,25mg (maximum 2,5mg) en bolus unique ou par titration.</li> </ul>	<p><b>Soulagement des symptômes de type nausées et vomissements :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dompéridone (Motilium®) 10mg, cp : 1 à 2 cp x 3 / j</li> </ul> <p><b>Traitement symptomatique des nausées et des vomissements :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• métopimazine (Vogalène®) 10mg, amp 1ml, cp : 5 à 10 mg x 3 / j</li> <li>• alizapride (Plitican®) 50 mg, cp : 2-5 mg/kg/j</li> <li>• métoclopramide (Primpéran®) 10 mg, amp 2 ml, cp : ½ à 1 x 3/j</li> </ul> <p><b>Traitement des NVPO de l'adulte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dropéridol (Droleptan®) 2,5mg, amp de 1ml: 0,625 à 1,25 mg selon la technique de titration (maximum 2,5 mg).</li> <li>• ondansétron (Zophren®) 4 &amp; 8 mg, amp de 2 ou 4ml : 4mg IVL</li> <li>• dolasétron (Anzemet®) 12,5mg, amp de 0,625ml : 1 inj unique</li> </ul>
<i>Enfant</i>	<p><b>NVPO sous AG</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>ondansétron (Zophren®)</i> 4mg, amp de 2 ml : 0,1 mg/kg IVL pour 4mg maximum)</li> </ul>	<p><b>Soulagement des symptômes de type nausées et vomissements :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dompéridone 10 mg cp (Motilium®) : 0,25 à 0,5 mg/kg X 3/j</li> </ul> <p><b>Traitement symptomatique des nausées et vomissements :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• métopimazine (Vogalène®) 10 mg, amp de 1ml, cp: 7 à 15 mg/j</li> <li>• alizapride (Plitican®) 50 mg, cp: 2-5 mg/kg/j</li> </ul> <p><b>Traitement des NVPO sous anesthésie générale :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dropéridol (Droleptan®) 2,5 mg, amp 1ml : 0,020 à 0,075 mg/kg</li> <li>• ondansétron (Zophren®) 4mg, amp 2ml: 0,1mg/kg IVL (4mg maximum)</li> </ul>

### 3.1.2.2. Médicaments utilisés dans la pratique

#### 3.1.2.2.1. Anticholinergiques : scopolamine (Scopoderm® TTS)

Ils antagonisent les récepteurs muscariniques M1 du cortex cérébral et les récepteurs histaminiques (H1) du centre de vomissement, avec une faible action sur le système noradrénergique. Ils agissent en diminuant la réponse aux modifications affectant l'aire vestibulaire. Ils ont une bonne efficacité dans le mal des transports, mais cette efficacité ne s'est pas confirmée dans la prise en charge des NVPO, même si une des études a pu démontrer un effet intéressant en prévention [36]. Les essais cliniques sont basés sur de faibles effectifs et l'utilisation de dispositifs transdermiques nécessite une administration en différé, dans la nuit précédant l'intervention (ce qui n'est pas toujours réalisable dans la pratique) [12]. Leur profil d'effets indésirables n'est pas favorable [10, 14].

#### 3.1.2.2.2. Antihistaminiques

L'hydroxyzine (Atarax®) est utilisée en prémédication anxiolytique, mais son effet a été peu évalué dans l'indication des NVPO (une seule étude sur 737 recensées dans la méta-analyse de Carlisle [33]). Les résultats d'efficacité rapportés pour les antihistaminiques ne concernent que le dimenhhydrinate qui n'est pas commercialisé en France [31]. De plus, l'efficacité de ce médicament (NNT à 5) serait liée à ses propriétés anticholinergiques et anxiolytiques. En

dehors de ces données, les études ne mettent en évidence qu'une efficacité modeste, avec des effets indésirables [14, 31].

### **3.1.2.2.3. Anti NK1 : l'aprépitant (Emend®)**

Il s'agit d'une nouvelle classe pharmacologique issue de la recherche sur la douleur. Sa faible efficacité dans ce domaine et son potentiel antiémétique ont contribué à son développement dans le traitement de l'émèse chimio-induit. Cet antagoniste des récepteurs NK1 de la substance P agit de manière distale par rapport au mécanisme d'émèse. Si son efficacité a été mise en évidence pour le traitement des NV induits par les cytotoxiques, elle reste en cours d'évaluation pour l'anesthésiologie [37], d'autant que c'est une spécialité onéreuse.

### **3.1.2.2.4. Glucocorticoïdes**

En cancérologie, les corticoïdes sont utilisés pour stimuler l'appétit ou comme antiémétiques [12]. De ce fait, il n'est pas étonnant qu'ils aient été étudiés dans le traitement préventif et curatif des NVPO. Leur mécanisme d'action dans cette indication reste méconnu. Il pourrait être lié à l'action anti-inflammatoire sur les sites opératoires [12]. De plus, l'inhibition de la synthèse des prostaglandines aurait un impact négatif sur les niveaux de sérotonine dans le système nerveux central et serait responsable de la stimulation de la CTZ [38]. Un délai d'action de plusieurs heures est à prendre en compte dans la pratique [38]. La dexaméthasone (Solumédrol®) est le corticoïde le mieux évalué dans cette indication. En prophylaxie, sa dose efficace est comprise entre 8 et 10 mg à administrer durant l'induction [39]. Son efficacité prophylactique est meilleure chez la femme avec des antécédents de NVPO [12] et pour les nausées tardives chez l'adulte (NNT=4,3 dans ces situations pour un NNT=7,1 dans prise en charge globale des NVPO chez l'adulte) [40]. La dexaméthasone présente aussi la particularité de potentialiser l'effet des sétrons [10, 38] et leur association serait très efficace en prophylaxie [40]. Administrée à 8 mg au moment de l'induction, elle a une efficacité similaire au dropéridol [31, 41]. L'administration d'une dose unique de dexaméthasone n'a abouti à aucun effet indésirable sévère dans les études [12, 42]. La méthylprednisolone est aussi utilisée, mais elle est peu évaluée [31].

### **3.1.2.2.5. Antagonistes dopaminergiques (dérivés des neuroleptiques)**

Ce sont des médicaments très largement utilisés dans le traitement symptomatique des nausées et ou des vomissements quelque en soit la cause.

## Famille des benzamides

### *Métoclopramide (Primpéran®)*

C'est un dérivé procaïnamide qui antagonise les récepteurs D2 centraux et périphériques. Par conséquent, il possède une action prokinétique<sup>10</sup> [12]. Il n'a pas d'effet antihistaminique [14]. Bien que ne disposant pas de l'AMM dans la prévention des NVPO, il peut être administré par voie orale ou injectable à 10 ou 20 mg. D'après les données de la méta-analyse de Carlisle, il fait décroître significativement le risque de NVPO en prophylaxie, par rapport au placebo (OR=0,76 [0,7-0,82] [31], mais ces résultats correspondent à différentes doses (de 10 à 50 mg). Son efficacité est donc controversée [22, 33, 35, 43, 44]. En prophylaxie des NVPO, elle est inférieure à celle de l'ondansétron, du dropéridol ou de la dexaméthasone [31, 43] (NNT égal à 9-10 [35]). Administré à 10 mg par voie IV, il n'aurait pas plus d'effet que le placebo [33]. Sa courte durée d'action (1 à 2 h) nécessite une administration en fin de chirurgie et peut limiter son effet sur les NVPO tardifs [14]. Il expose à des effets secondaires extrapyramidaux [30]. Son association aux opioïdes améliore son efficacité, de même que son utilisation lors de césariennes sous anesthésie loco-régionale épidurale [14]. Il serait efficace à la dose de 50 mg en association à la dexaméthasone 8 mg sur les nausées et vomissements tardifs, mais avec un risque potentiel d'hypotensions et de tachycardies (fréquence de 18 % dans cet essai clinique) [44].

### *Dompéridone (Motilium®)*

Pharmacologiquement proche du métoclopramide, ce benzimidazole est plus sélectif des récepteurs D2 de la CTZ. En traitement curatif, il a une meilleure efficacité que le métoclopramide lorsqu'il est administré par voie IV à la dose de 4 à 10 mg et provoquerait moins de syndromes extrapyramidaux, tout en ayant la même activité prokinétique. Il n'est cependant pas commercialisé en France sous la forme injectable.

### *Alizapride (Plitican®)*

Ce médicament est également indiqué dans le traitement symptomatique des nausées et des vomissements, cependant il a été peu étudié dans le cadre postopératoire [31].

## Famille des phénothiazines

Les représentants de cette famille antagonisent plus ou moins spécifiquement les récepteurs D2 de la CTZ. La chlorpromazine (Largactil®) a été l'un des premiers médicaments utilisés dans cette indication à des doses comprises entre 25 et 50 mg. Elle présente un mauvais rapport bénéfice/risque car elle est susceptible d'entraîner des hypotensions et des effets déprimeurs lors du réveil post opératoire [13]. Ce produit a donc été abandonné. Le

---

<sup>10</sup> Il augmente la clairance oesophagienne, la vidange gastrique et diminue le temps transit intestinal

prométhazine (Phenergan® 25 mg cp) ou la perphénazine (Trilifan® Retard IM) a une bonne efficacité sur les NVPO de la chirurgie vestibulaire, mais au prix d'effets extrapyramidaux non négligeables[12].

### Famille des Butyrophénones

Le dropéridol est quasiment le seul représentant de cette classe, même si l'halopéridol a fait l'objet d'études ponctuelles, pour des posologies de 1 mg en administration intrathécale avec des résultats discutés [45]. Le dropéridol (Droleptan®) n'existe que sous forme injectable. Il antagonise très spécifiquement les récepteurs D2 à la dopamine au niveau de la CTZ [12]. Il est également utilisé à fortes doses dans le traitement aigu des états d'agitation des psychoses. Le dropéridol est la seule spécialité possédant une indication dans la prévention des NVPO chez l'adulte, limitée cependant, aux patients sous PCA. En revanche, il est indiqué dans le traitement curatif des NVPO de l'adulte et de l'enfant sans restriction.

En prophylaxie, le dropéridol est plus efficace dans les nausées précoces (NNT=5 [35]) que dans les vomissements tardifs (NNT= 7 [35]). La posologie recommandée est comprise entre 0,625 et 2,5 mg maximum selon la technique de titration chez l'adulte et entre 50 et 75 µg/kg/j chez l'enfant (NNT=4 [35]). La dose optimale en prévention se situe entre 1 et 1,25 mg IV [10]. Il a une plus longue durée d'action que les sétrons du fait de sa forte affinité pour les récepteurs D2, lui conférant une durée d'action supérieure à sa demi-vie (3h). Son efficacité est augmentée lorsqu'il est administré en fin de chirurgie, mais elle reste similaire à celle obtenue avec l'ondansétron [12, 31, 46].

Il existe que peu de données de pharmacovigilance sur le dropéridol à faible dose. En général, ses effets indésirables sont liés à l'effet neuroleptique (effets extrapyramidaux). Les tables de ligue de sécurité (The League Table of Relative Harm [17]) mettent en évidence une valeur non significative de 123 NNH pour les réactions extrapyramidales chez l'adulte et une valeur significative de 5 NNH pour la somnolence ou l'agitation chez les enfants (posologie égale à 75 µg/kg/j) [17]. Il provoquerait des troubles du rythme puisque des cas d'allongement de l'intervalle QT ont été signalés pour des doses similaires à celles utilisées en psychiatrie. En mars 2001, un arrêt de commercialisation a été envisagé pour ce médicament commercialisé depuis 1967, suite à une enquête de pharmacovigilance [47, 48]. Il a reçu pour cela une mise en garde de la FDA (dite « black box warning »). Cependant, selon plusieurs auteurs, des doutes persistent avec les doses utilisées en anesthésie [49, 50]. A partir des cas publiés et sur la base des variations observées de l'intervalle QT, des modèles mathématiques ont évalué le risque pour de faibles doses de dropéridol. Ces modèles ne mettent pas en évidence d'allongements de l'intervalle QT [51]. De plus, une étude française comparant les modifications de l' ECG de 80 patients après injection d'ondansétron ou de dropéridol, ne met

pas en évidence de différence significative entre les deux [52]. Ce médicament a donc été maintenu et sa posologie diminuée dans l'indication des états psychotiques (nouveau dosage à 5 mg au lieu de 50 mg). Quelques cas d'effets indésirables cardiovasculaires ont été publiés dans le Meyler's et apparaissent également dans la banque française de pharmacovigilance. Depuis 1997, sur les 155 cas d'effets indésirables rapportés, 15 cas concernent le système cardio-vasculaire. En comparaison, il n'existe que 3 cas d'effets indésirables cardiovasculaires sur 48 cas déclarés avec l'ondansétron (traitement des NV chimio-induit exclus)<sup>11</sup>.

### **3.1.2.2.6. Sétrons ou antagonistes des récepteurs à la sérotonine**

Classe thérapeutique indiquée dans la prise en charge des nausées ou des vomissements induits par les médicaments cytotoxiques, les sétrons ont représenté un progrès majeur dans les traitements par chimiothérapie anticancéreuse [53]. Ils sont commercialisés en France et dans le monde sous quatre formes : l'ondansétron (Zophren<sup>®</sup>), le granisétron (Kytril<sup>®</sup>), le tropisétron (Navoban<sup>®</sup>) et le dolasétron (Anzamet<sup>®</sup>). Bien que tous les sétrons aient fait l'objet d'études dans la prévention des NVPO [31], leurs indications en la matière sont limitées à l'enfant et à la voie IV. Ces médicaments exercent une activité antagoniste spécifique et directe sur les récepteurs 5HT<sub>3</sub> de la zone gâchette (CTZ) et de l'AP. Ils agissent également en empêchant l'afférence des signaux vagues émétisants [54]. Leur demi-vie est inférieure à 8 h (la demi-vie de l'ondansétron est de 3 h) [55]. Ils sont considérés par beaucoup comme la classe de référence en matière de traitement prophylactique chez l'adulte alors qu'ils n'ont pas l'AMM pour cette indication en France [10]. L'ondansétron est le premier sétron commercialisé et le mieux évalué dans la prévention des NVPO [31]. Il a une meilleure efficacité sur les vomissements que sur les nausées (NNT=5-6) [35]. En prophylaxie, sa dose efficace est de 4 mg en IVL chez l'adulte et 50 µg/kg chez l'enfant. Il serait cependant nécessaire de préciser ces données car il n'existe pas de consensus sur la dose à adopter et sur le moment précis de l'administration. Ceci est d'autant plus important que ce moment est variable selon les études avec des résultats d'efficacité qui peuvent diverger. Le meilleur moment pourrait être en fin de chirurgie [54]. L'ondansétron a été également utilisé en prévention orale à des doses comprises entre 4 et 16 mg chez l'adulte [56] et chez l'enfant [57]. Il n'a cependant pas l'AMM pour cette forme. Pour le dolasétron, c'est son métabolite principal (l'hydrolasétron) qui est responsable de l'effet. Certaines études ont montré qu'une dose de 50 mg de dolasétron est équivalente à 4 mg d'ondansétron [9]. D'après les études, il apparaît que l'efficacité des sétrons est comparable [12, 31, 46].

---

<sup>11</sup> Sources : Banque Nationale de Pharmacovigilance

Les sétrons sont considérés comme faisant partie des antiémétiques présentant le meilleur profil d'effets indésirables [9]. Ils n'auraient pas d'affinité pour les récepteurs histaminiques, dopaminergiques et cholinergiques, responsables des effets sédatifs, dysphoriques et extrapyramidaux [10]. La réalité est plus nuancée. Les études sur volontaires sains en administration IV, avaient mis en évidence des céphalées, de la constipation, voir des cas d'obstructions intestinales [53]. Ces effets indésirables sont également rapportés dans le Martindale, avec des augmentations transitoires des transaminases et des réactions extrapyramidales rares [58]. Le NNH de l'ondansétron pour les céphalées et la toxicité hépatique est de 30 [3]. Des effets cardio-vasculaires tels que l'hypotension, la tachycardie, la bradycardie, voire des arythmies, ont été signalés. En juin 2006, des cas d'arythmies persistantes (supra ventriculaires et ventriculaires), d'infarctus du myocarde chez les enfants et les adolescents, ainsi qu'un arrêt cardiaque mortel ont été rapportés pour le dolasétron à l'agence canadienne. A la suite de ces évènements indésirables, une demande de réévaluation des sétrons dans la prise en charge des NVPO a été formulée par le Ministère Fédéral de la Santé du Canada (Santé Canada) [59]. Des interactions avec certains médicaments antalgiques tels que le tramadol [58, 60] ou le paracétamol injectable posent également problème puisqu'elles sont susceptibles d'entraîner une diminution de l'efficacité antalgique [61]. En dépit de ces remarques, ces médicaments sont toujours considérés comme présentant une balance bénéfice/risque favorable [12].

### **3.2. Stratégie de prise en charge**

#### ***3.2.1. Modalités de prise en charge***

Malgré les nombreuses études disponibles, nous ne disposons pas de « gold standard » dans le traitement prophylactique et curatif des NVPO [17]. Les doses et les schémas d'administration varient d'une étude à l'autre, rendant complexe une extrapolation directe des données. Par conséquent, définir une stratégie de prise en charge des NVPO dans un établissement hospitalier pratiquant une chirurgie diversifiée est compliqué. Cette stratégie peut se définir à deux niveaux :

- Traitement curatif pour soulager le symptôme et en éviter la récurrence
- Traitement prophylactique pour éviter la survenue des événements (nausées et/ou vomissements)

##### ***3.2.1.1. Traitement curatif***

Dans la pratique, soit le patient est considéré comme « naïf » (il n'a pas reçu de prophylaxie), soit la prophylaxie a échoué. Il existe peu d'études sur l'efficacité des traitements curatifs en



dehors des données des RCP de chaque produit [62] et la plupart de ces traitements ne sont pas spécifiques du contexte post-opératoire (tableau I). De plus, il n'est pas possible de savoir si les NVPO ont un mécanisme physiopathologique propre par rapport aux autres types de nausées et de vomissements. Ainsi, les données d'efficacité peuvent paraître aléatoires, d'autant que les traitements n'ont pas la même efficacité selon le type d'évènement. A ce jour, les médicaments les mieux évalués dans cette indication sont les sétrons et le dropéridol [22]. Les sétrons sont plus efficaces sur les vomissements que sur les nausées, alors que pour le dropéridol, c'est l'inverse [63]. Ils agissent sans relation dose effet, ce qui signifie en pratique que de petites doses suffisent (par exemple : 1 mg d'ondansétron pour un NNT = 2,9) [35].

Si les NVPO surviennent alors que le patient a déjà été traité par des sétrons, ceux-ci n'auront pas plus d'efficacité en curatif que le placebo et doivent donc être remplacés par un autre traitement [9, 22]. L'efficacité du dropéridol ne semble pas différente de celle des sétrons, mais elle est meilleure que celle du métoclopramide [31]. Si les NVPO surviennent précocement, c'est à dire six heures après la chirurgie ; le contexte opératoire est à incriminer. Il peut alors être judicieux d'agir sur les paramètres péri anesthésiques ( la douleur, la déshydratation, l'ingestion de sang ou les opiacés) [22]. Pour des NVPO tardifs, aucun médicament n'est recommandé en particulier puisque toutes les spécialités peuvent être utilisées à l'exception de celles ayant un long délai d'action (dexaméthasone ou scopolamine) [35].

### 3.2.1.2. *Traitement préventif*

Bien que disposant de nombreuses études, il n'est pas possible de s'appuyer sur les AMM françaises pour définir un protocole précis de prise en charge. L'approche la plus adéquate repose sur trois axes :

- Réduire le risque de NVPO en évitant le recours à certaines techniques anesthésiques considérées comme émétisantes chez les patients à risque : l'approche multimodale Cette approche est complémentaire du traitement prophylactique, mais peut se révéler difficile à mettre en œuvre à l'échelle d'un établissement pratiquant une chirurgie polyvalente [14, 35].
- Définir un schéma thérapeutique à partir de médicaments dont l'efficacité a été éprouvée dans la littérature [9].
- Cibler les patients les plus à risque pour stratifier le schéma prophylactique en fonction du risque à partir de différentes combinaisons de médicaments anti-émétiques

### 3.2.1.3. Association de médicaments anti-émétiques

L'efficacité des antiémétiques n'est pas totale dans la prophylaxie (NNT à 5 pour les meilleurs). Beaucoup d'études ont comparé une association à une monothérapie. L'association la plus pertinente combine deux spécialités agissant sur des mécanismes différents [14, 35]. Par exemple, la dexaméthasone sensibilise les récepteurs 5HT3 à l'action antagoniste de l'ondansétron. L'association dexaméthasone/dropéridol se montre également efficace, voir équivalente à l'association dexaméthasone/ondansétron [35]. Le passage d'une bithérapie à une trithérapie n'a qu'un faible impact puisqu'il ne permet d'obtenir qu'un gain de 5% d'incidence, l'incidence résiduelle restant à 20 % [64]. Ces chiffres d'incidence brute ne permettent pas de différencier l'efficacité selon le type d'évènement. Il peut être également rationnel d'associer le dropéridol et l'ondansétron de part leur efficacité différentielle sur les nausées et les vomissements [64].

### 3.2.2. Sélection des patients à risque<sup>12</sup>

Tous les patients ne sont pas égaux devant la survenue de NVPO. Dans ce cadre, à qui appliquer la prophylaxie et sur quelle base ? La stratification de la prophylaxie sur la base d'un score de risque a constitué une des pistes suivies dans la littérature.

#### 3.2.2.1. Méthodologie de la construction d'un score

Depuis quelques années, les scores de prédiction des NVPO font l'objet de nombreuses publications [6, 9, 10, 13, 19, 46, 61, 62]. Ce sont des outils simples d'utilisation dans la pratique pour définir les patients les plus à risque de NVPO. Ils se présentent sous la forme d'une grille regroupant les facteurs de risques de survenue des NVPO identifiés par une étude. Le risque de survenue d'un NVPO croît proportionnellement au nombre de facteurs de risque présents chez un patient. Ce risque est relié à un niveau d'incidence de NVPO théorique pour une population similaire de patients présentant les mêmes caractéristiques. Le score permet de cibler les patients les plus à risque pour ne traiter que ceux qui ont une probabilité certaine d'avoir un évènement durant leur séjour. Il évite ainsi de traiter uniformément les patients. Cette démarche nécessite néanmoins la construction d'un score et intervient après l'identification des facteurs de risque dans la population des opérés.

La construction d'un score de risque se fait en plusieurs étapes. Les facteurs de risque sont recherchés au sein de la population par une enquête épidémiologique. Les résultats obtenus sont analysés par analyse multivariée pour définir les variables significativement associées au risque de survenue de NVPO dans la population de l'étude. Les facteurs associés sont inclus

---

<sup>12</sup> Pour plus de détails, se référer à la thèse de B Basset : « Prise en charge des NVPO au CHU de Toulouse : mise en place d'un algorithme ».

dans le score et la probabilité de survenue d'un évènement est calculée pour chaque niveau de risque. La prophylaxie est ensuite stratifiée selon ce risque avec détermination d'un seuil de traitement.

### 3.2.2.2. *Scores de risques existants*

Différentes études ont été réalisées afin d'identifier les facteurs de risques de NVPO et six scores existent actuellement, construits selon la méthodologie définie ci dessus. Ils correspondent à la prédiction des NVPO après anesthésie halogénée. Le premier date de 1993 (Palazzo) [65]. Il a été établi à partir de 147 patients opérés en chirurgie orthopédique pour une incidence de NVPO de 27 %. Les facteurs de risque retenus étaient : les antécédents de NVPO, les antécédents de mal des transports, le sexe féminin. Une validation de ce modèle a été réalisée sur 400 autres patients opérés [63].

Le score de Sinclair a comme particularité d'inclure de la chirurgie ambulatoire avec mise en évidence de facteurs de risque liés à la chirurgie et à l'anesthésie [64]. Junger a développé son score à partir d'un système d'organisation de l'information en anesthésie [65]. En 1997, Koivuranta réalise une étude sur 1107 patients pour différents types de chirurgie [66]. L'incidence des nausées était de 52 % alors que celle des vomissements de l'ordre de 25 %. Cette étude mettait en évidence le rôle joué par la durée d'intervention et le statut de non fumeur. Elle tendait également à montrer que la pertinence de ces scores cliniques était liée à une construction basée sur un nombre limité de facteurs et sur le calcul du pouvoir discriminant. Apfel a construit et validé son score en 1998 à partir des données de différents centres par l'intermédiaire d'une méthode de validation croisée [21]. Quatre facteurs de risque ont été retenus, à savoir : le sexe féminin, les antécédents de mal des transports ou de NVPO, le statut de non fumeur et l'exposition aux morphiniques en post-opératoire [67]. Stadler a différencié son score en fonction du type d'évènement (nausées ou vomissements postopératoires) [68]. Ces différentes études ont permis de spécifier certains facteurs de risque clefs comme le sexe et les antécédents de NVPO. Elles ont apporté la confirmation que ce risque était proportionnel au nombre de facteurs présents chez chaque patient.

### 3.2.2.3. *Utilisation des scores de risque*

Le score d'Apfel cote les patients à partir de quatre facteurs de risque :

1. Sexe féminin
2. Statut de non fumeur
3. Antécédent de NVPO ou de mal des transports
4. Morphiniques en post-opératoire.

La somme de ces facteurs donne une cotation du risque de chaque patient. Cette cotation correspond à un seuil d'incidence de NVPO. A ces facteurs de risque ont été ajoutés les facteurs déterminés par notre étude. La prophylaxie est considérée comme plus efficace que le traitement curatif à partir d'un seuil d'incidence de NVPO [66]. Les patients ayant un score égal ou inférieur à ce niveau ne doivent pas être traités en systématique. Une monothérapie est préconisée pour un risque compris entre 10 et 30 %, une bithérapie pour un risque supérieur et d'une trithérapie pour les patients à très haut risque. L'intérêt est donc de stratifier la prophylaxie en fonction du nombre de facteurs de risque de chaque patient. La première limite rencontrée dans l'utilisation de ces scores est liée à la difficulté de comparaison de leur qualité. Cette différence peut s'expliquer par le fait que les auteurs des deux plus anciens scores n'ont pas intégré le calcul du pouvoir discriminant par l'analyse des courbes de ROC<sup>13</sup> dans leurs études [10]. La seconde limite réside dans le fait que ces scores construits pour évaluer le risque de NVPO après anesthésie halogénée, ne tiennent pas compte des autres techniques d'anesthésie qui peuvent concerner un certain nombre de patients. A ces remarques s'ajoutent les difficultés sur le choix de la prophylaxie à définir pour chaque strate. Les essais cliniques randomisés ne portent le plus souvent que sur un type particulier de chirurgie. Ces divers éléments posent la question de la transposabilité de ces résultats dans la pratique clinique d'un établissement polyvalent. Par exemple, l'étude IMPACT<sup>14</sup> qui fait autorité, comprend une population majoritairement féminine (80 %), opérée en chirurgie gynécologique dans 50 % des cas [64]. De plus, même si le score de Apfel semble être celui qui s'adapte le mieux à une pratique polyvalente de l'anesthésie (il est très synthétique et par conséquent facile à utiliser), il ne prend pas en compte certains facteurs pouvant paraître importants dans des contextes opératoires particuliers [6]. Par conséquent, l'absence de stratégie clairement établie de prise en charge aussi bien curative [62] que préventive [17] et la crédibilité souvent discutée des scores de risque fait que la prise en charge des patients souffrant de NVPO est encore insuffisante [5].

---

<sup>13</sup> En biologie clinique, ces courbes sont utilisées pour estimer le pouvoir discriminant d'un test, c'est-à-dire la probabilité que deux sujets pris au hasard, l'un souffrant de NVPO et l'autre pas, soient classés correctement.

<sup>14</sup> Essai clinique ayant inclus près de 6000 personnes dans 28 centres différents

## ***4. Impact économique de la prise en charge des NVPO***

### **4.1. Evaluation médico-économique et pharmaco-économique**

#### ***4.1.1. Définitions***

##### ***4.1.1.1. Evaluation médico-économique***

L'évaluation médico-économique est née dans les années soixante et a emprunté ses principaux concepts à l'économie [67]. Elle a pour objectif d'analyser et d'expliquer le « marché de la santé ». La principale difficulté rencontrée dans cette transposition vient du fait que les biens de santé ne peuvent être directement assimilés à des biens économiques traditionnels et sont difficilement appréciables en terme de coût [68]. Le produit « santé », résultat de la production des professionnels, s'analyse comme la différence entre l'état de santé du malade à son entrée (input du système) et son état à la sortie (output du système). L'évaluation médico-économique a pour but d'identifier les paramètres de coûts et de les confronter aux résultats cliniques [68]. Elle cherche ainsi à distinguer : « l'utile, l'inutile et le nuisible » dans un contexte de croissance encadrée des dépenses de santé [69]. Le principe du choix est celui de garantir le meilleur soin, au meilleur coût en s'interrogeant sur les modalités et les organisations permettant d'assurer le meilleur service médical rendu [67].

##### ***4.1.1.2. Evaluation pharmaco-économique***

L'évaluation médico-économique concerne l'ensemble des produits de santé. Parmi ceux-ci, le médicament ou le dispositif médical (DMS) ont une place particulière. Leurs évaluations vont concerner une discipline spécifique : la pharmaco-économie [70]. La pharmaco-économie se définit comme l'analyse comparative des coûts et des conséquences dans leur ensemble [71]. Elle cherche à établir dans quelles conditions économiques, un produit ou une association de produits est la meilleure sur des critères cliniques définis préalablement. La pharmaco-économie a emprunté ses méthodes d'analyse à de nombreuses disciplines (économie, sociologie) et ses études cherchent à identifier, mesurer et comparer les coûts des médicaments à leurs conséquences cliniques [72]. Elle constitue un outil d'aide à la décision et participe à la recherche d'efficacité économique (efficience) par la détermination de ratios « coûts-conséquences » (rapport entre le coût et le résultat attendu du produit de santé). Ces ratios comprennent :

- Au numérateur : le coût (coût de traitement de la maladie, des complications liées au traitement et/ou à la pathologie).
- Au dénominateur : les conséquences (le résultat attendu pour le produit de santé)

sont déclinées sous formes d'unités physiques ou monétaires [69].

Les conséquences peuvent être envisagées selon plusieurs approches (l'efficacité, le bénéfice et l'utilité) [72].

#### **4.1.2. Types d'études pharmaco-économiques**

Les études pharmaco-économiques mesurent l'amélioration potentielle en terme clinique et économique des interventions mises en œuvre. La mesure des conséquences englobe de multiples dimensions. L'indicateur représentant cette mesure doit être : sensible à l'effet du traitement, mesurable (quantitatif), objectif et universel. Ce critère doit être adapté à la pathologie et à l'hypothèse testée dans l'étude. Son choix va conditionner le type d'étude à réaliser. Traditionnellement, quatre types d'études pharmaco-économiques sont distinguées [73, 74] :

##### *4.1.2.1. Etudes de Minimisation des coûts (MCC) [68, 75],*

Cette étude permet de répondre à la question : quelle est la stratégie la moins chère ? Dans ce type d'analyse, l'efficacité des stratégies évaluées est similaire et seuls les coûts sont comparés. Ces études sont à utiliser avec précaution puisqu'il faut avoir la preuve de l'absence de différence d'efficacité.

##### *4.1.2.2. Etudes Coût-Utilité (ACU) [68]*

Dans ce cas, la mesure des conséquences ne correspond pas à des résultats cliniques en tant que tels. Ces résultats sont ajustés à la qualité de vie par l'intermédiaire des QALY (année de vie ajustée à sa qualité). Ces analyses comparent les traitements pour différentes pathologies qui n'auraient pas forcément les mêmes critères d'efficacité clinique. Au travers du QALY, c'est l'utilité des traitements qui est mesurée. L'utilité se réfère à l'expérience de satisfaction procurée par la consommation de biens et de services. Dans le contexte de la santé, la notion d'utilité fait référence au niveau subjectif de bien être expérimenté dans différents états de santé.

##### *4.1.2.3. Etude Coût-Bénéfice (ACB) [68]*

Ces études comparent les coûts aux conséquences cliniques exprimées en unités monétaires. Le ratio coût-bénéfice comprend des unités monétaires au numérateur comme au dénominateur. Elles élargissent la comparabilité des différentes options en mettant toutes les conséquences à la même échelle permettant de juger du montant maximum de ressources à allouer à une intervention. L'objet de l'analyse coût-bénéfice est d'associer des bénéfices sanitaires à une valeur monétaire. Ces études sont très utilisées dans les pays où la santé est

payante. Par exemple, aux Etats-Unis, plus de 10 % de la population n'est couverte par aucune assurance maladie. Cette démarche est également intéressante pour avoir une estimation des coûts cachés, c'est-à-dire des coûts non tarifés d'une prestation.

A l'origine, ces méthodes ont été développées par les compagnies d'assurance pour indemniser la perte de vie ou le handicap. Par la suite, elles ont été déployées en pharmacoeconomie. Parmi celles-ci, la méthode de la disposition à payer (WTP) appréhende les préférences des patients de manière monétaire [76]. Il est demandé au patient de déterminer combien il serait prêt à payer pour éviter d'endurer un trouble ou une pathologie ou pour guérir d'une maladie ou d'un symptôme. Ce type d'étude est difficile à réaliser en France car la sécurité sociale couvre la majorité des soins et le coût de ces soins est peu appréhendé des patients [77].

#### 4.1.2.4. *Etude Coût efficacité (ACE) [68]*

Elles représentent la grande majorité des études médico-économiques, notamment en France. Dans ces études, le coût est défini par rapport aux conséquences en unités physiques, c'est-à-dire en terme d'efficacité clinique. Cette analyse est à envisager chaque fois qu'il a une variation d'efficacité engendrée par l'utilisation différentielle de produit. Le quotient de ces deux variations correspond au ratio coût-efficacité. Il peut être exprimé de différentes manières selon l'objectif de l'étude. Les critères d'efficacité clinique et de coûts sont retenus en fonction de la problématique et de la perspective de l'étude. L'efficacité clinique s'appréhende directement par la mortalité, la morbidité (coûts par année de vie gagnée) ou encore indirectement par des objectifs ciblés (par exemple le coût par évènement indésirable évité, coût par patient répondeur). Le différentiel d'efficacité correspond aux écarts moyens des stratégies (espérance mathématique fondée sur les probabilités de survenue des évènements). La variation de coût est calculée à partir des économies générées par la stratégie sur les soins évités et l'impact des effets indésirables. Quatre types de ratios coût-efficacité existent :

- 1 *Le ratio coût-efficacité moyen* représente la moyenne du coût de la stratégie sur la moyenne de son efficacité
- 2 *Le ratio coût-efficacité incrémental* comparent différentes stratégies à partir d'un ratio coût efficacité incrémental (RCEI ou ICER en anglais). Le RCEI correspond à la différence de coût entre les stratégies divisée par leur différence d'efficacité. On obtient ainsi le coût de l'efficacité additionnelle par rapport à la stratégie de référence (le plus souvent : le placebo) [69].
- 3 *Le ratio coût-efficacité marginal* permettent la comparaison des traitements lorsque

ceux-ci sont mutuellement exclusifs, c'est-à-dire qu'ils ne peuvent pas être mis en œuvre simultanément pour une même indication. Le remplacement d'une stratégie par l'autre entraîne à la fois une différence de coûts et une différence d'efficacité. C'est un différentiel de valeurs moyennes nettes par rapport à un écart d'efficacité (Par exemple : comparer une chimiothérapie de référence à l'ajout d'un nouveau traitement). Ces études demeurent proches des études coût-efficacité différentielles. Elles s'en distinguent parce qu'elles mettent en évidence un supplément de coût ou d'efficacité pour accroître la production d'une unité.

- 4 *Le ratio coût-efficacité différentiel* établissent le coût du différentiel d'efficacité entre la stratégie à évaluer et la situation qui la précède (nouveau protocole par rapport à l'ancien) [78]. Le ratio coût efficacité différentiel (RCED) est résumé dans la formule [74] :

**Figure 3 : Formule du ratio coût efficacité différentiel (RCED)**

$$\frac{\Delta C}{\Delta E} = \frac{C_{AI} - C_{SI}}{E_{AI} - E_{SI}}$$

$\Delta C$  = différence de coût moyen  
 $\Delta E$  = différence d'efficacité  
 AI = Avant intervention (traitement qui était donné)  
 SI = Après intervention (nouveau traitement)

Les études coût-efficacité donnent une vue simple d'un problème puisque le choix se résume au critère clinique défini et au coût lié à ce choix. Néanmoins, elles ne sont pas adaptées à toutes les situations cliniques. Certaines pathologies, par exemple, sont multifactorielles et l'ensemble des facteurs impliqués dans la prise en charge n'est pas toujours intégrable à une seule mesure d'efficacité.

## **4.2. Analyse décisionnelle et modèles de décision**

### *4.2.1.1. Analyse décisionnelle*

L'analyse décisionnelle est un outil permettant de réaliser la synthèse quantitative et explicite des champs de décision. Elle va permettre de répondre à l'objectif fixé par la pharmacoeconomie: présenter les alternatives thérapeutiques améliorant l'état de santé au meilleur coût. Pour cela, elle rassemble tous les éléments participant à la prise de décision et offre un cadre de référence permettant d'apprécier les différents cas de figure, étant données les incertitudes des paramètres introduits. Elle met ainsi en évidence les relations entre coûts additionnels et amélioration observée du service médical rendu. Elle se situe dans une approche systématique de la prise de décision sous la condition d'incertitude.



#### 4.2.1.2. *Modélisation des données*

L'analyse décisionnelle fait appel à des instruments analytiques d'origines statistiques qui synthétisent les coûts et les données d'efficacité de différentes sources. Les données cliniques peuvent être issues, soit d'essais cliniques randomisés, soit d'études épidémiologiques observationnelles. En pharmaco-économie, les essais cliniques sont considérés comme des sources de données de meilleure qualité que les études épidémiologiques qui comportent davantage de biais. Cependant, les études épidémiologiques présentent l'avantage d'apporter un meilleur reflet de la réalité clinique [79]. Les résultats obtenus n'ont de valeur que dans des conditions et des hypothèses préalablement définies [74]. Cette modélisation permet de mesurer pour ces paramètres : leur incertitude relative, leur pertinence et leurs caractéristiques statistiques. Elle se déroule en quatre temps :

- Définition de la structure du modèle (identification des paramètres d'intérêt)
- Affectation des valeurs des paramètres (choix des sources de données d'efficacité)
- Valorisation des résultats (affectation des coûts)
- Calcul des espérances d'efficacité et de coût (moyennes)

#### 4.2.1.3. *Modèles disponibles*

Trois types de modélisation existent : les arbres de décisions, les modèles de Markov et les analyses basées sur les méthodes de simulation de Monte-Carlo (MCMC).

##### 4.2.1.3.1. **Arbres de décisions**

C'est la modélisation la plus utilisée dans la littérature. Cet outil quantifie les risques, les bénéfices et les coûts attachés à chaque option de traitement pour une pathologie donnée. L'arbre va structurer chaque conséquence temporelle et logique de la décision ou d'un évènement lié au choix. Les probabilités de résultats sont obtenues par des études prospectives (essais cliniques randomisés ou études épidémiologiques) ou à partir des données de la littérature (méta-analyses ou essais cliniques randomisés). A la « racine » : le problème originel est décomposé spécifiquement. Les embranchements (nœuds) peuvent être de trois types :

- Nœuds de choix (différentes stratégies à comparer),
- Nœuds aléatoires (évènements survenant à l'initiative du choix thérapeutique),
- Nœuds terminaux (aboutissement de chaque choix : un résultat et un coût). C'est la branche terminale de l'arbre.

Pour chaque modalité de traitement envisagé, une espérance globale d'efficacité et de coût est calculée. Ce calcul est le résultat de la procédure du « chaînage arrière ». La valeur de chaque nœud aléatoire est égale à la somme des valeurs de chacune de ces branches. Ces valeurs sont

le produit de la probabilité de l'évènement par son utilité associée (son coût). La remontée de l'arbre s'effectue de droite à gauche ; des branches terminales vers les racines. Chaque nœud aléatoire distribue à son tour sa valeur à la branche à laquelle il est attaché. La somme des coûts de chaque nœud produit le coût total associé à la branche. Ce total est ensuite divisé par la mesure d'efficacité pour donner le ratio coût-efficacité (coût par unité d'efficacité).

L'analyste peut ainsi aisément identifier les données dont il a besoin et présenter le problème sans omettre aucun aspect de la problématique. Cela offre un cadre de travail flexible, adapté dans lequel les données manquantes peuvent être remplacées par des avis d'experts ou des hypothèses. L'inconvénient est qu'il rassemble alors des données de populations hétérogènes. En revanche, ce modèle n'est pas adapté à certaines maladies chroniques - lorsque les possibilités d'évolution sont trop nombreuses à modéliser - puisqu'il ne prend pas en compte les évènements répétitifs et les horizons temporels étendus (plusieurs années d'évolution). Par conséquent, c'est un schéma simple, adapté aux évènements aigus, mais peu approprié à l'étude des maladies chroniques [74].

#### **4.2.1.3.2. Modèles de Markov**

Les modèles de Markov constituent une alternative aux arbres de décision car ils prennent en compte des processus dynamiques dans le temps (par exemple : les risques de rechutes). Dans les processus de Markov, le temps est intégré puisque les phénomènes observés se reproduisent de façon aléatoire, au fur et à mesure que celui-ci s'écoule. C'est un processus sans mémoire<sup>15</sup>, car il n'existe pas de lien entre les valeurs prises par la variable à différents moments du temps. Les probabilités de transition d'un état à l'autre ne dépendent donc que de l'état précédent. Ces modèles ont la capacité de simuler le processus journalier de décision médicale passant d'un état à l'autre et de calculer selon les états, la synthèse des données d'efficacité. Ce modèle est conçu avant tout pour des processus s'inscrivant dans la durée avec de multiples possibilités d'évolution clinique (il est très utilisé dans le SIDA)[80]. Ils autorisent une certaine souplesse puisqu'il est possible d'utiliser des probabilités dont la valeur change dans le temps. L'attribution de « vignettes de coût » aux différents états cliniques traversés permet d'estimer le montant prévisionnel des dépenses entraînées par la prise en charge de son début jusqu'à la sortie du patient, voir le décès. La confrontation de ces deux types de données débouche sur le calcul d'un ratio coût-efficacité différentiel.

#### **4.2.1.3.3. Simulations fondées sur la méthode de Monte Carlo (MCMC)**

D'autres techniques de simulation permettent de gérer des problématiques complexes et d'estimer, non plus de manière intuitive, mais quantitativement la fréquence de survenue

---

<sup>15</sup> Le déroulement du processus est indépendant des étapes antérieures qui l'ont caractérisées

d'événements évolutifs à partir de l'hypothèse selon laquelle les variables estimées suivent une loi de probabilité définie. Chaque paramètre est caractérisé par une distribution de probabilité et tiré au sort pour chaque réalisation. Le modèle est évalué à partir des paramètres tirés au sort. En multipliant les tirages au sort, la moyenne des sorties du modèle approche leur espérance mathématique. Ces méthodes évitent le biais de sélection des échantillons [74].

#### *4.2.1.4. Validation des modèles*

Même si les données de l'analyse sont issues d'essais cliniques randomisés en double aveugle, une part d'incertitude persiste dans les conclusions de toute étude pharmaco-économique. Pour pallier ce problème, la robustesse des résultats est testée par une analyse de sensibilité qui reproduit un modèle de variabilité et caractérise son incertitude [81]. Pour cela, on fait varier les valeurs d'un paramètre incertain (celui qui nous intéresse) et les hypothèses les plus incertaines sont modifiées une par une sur un ensemble de valeurs possibles. Si les conclusions de la modélisation ne changent pas, les résultats de l'évaluation s'en trouvent renforcés. Différentes valeurs peuvent être utilisées : les écarts types, les intervalles de confiances [82], la génération d'échantillon aléatoire (méthode de sensibilité probabiliste) [83]. Ces analyses présentent un certain nombre de limites. Par exemple, en choisissant les paramètres à faire varier dans l'analyse de sensibilité, l'analyste peut en biaiser les résultats. De plus, il n'existe pas de standards assurant une totale certitude dans les conclusions et il n'est pas possible de tenir compte des interactions entre paramètres puisque la variation ne porte que sur un seul à la fois.

### **4.3. Détermination des coûts**

La détermination des coûts est relativement importante dans les études pharmaco-économiques car, en fonction des coûts utilisés, les conclusions de l'étude peuvent être sensiblement modifiées. Plusieurs types de coûts peuvent être utilisés et leur détermination peut nécessiter l'utilisation de méthodes issues de la comptabilité. Les coûts sont des constructions comptables. Pour bien en comprendre le processus de construction et de manipulation dans le cadre des études pharmaco-économiques, il est important de revenir sur quelques définitions économiques et comptables fondamentales.

#### *4.3.1. Définitions des coûts*

##### *4.3.1.1. Définitions : coûts, charges et prix*

D'un point de vue économique, le coût est un "usage irréversible de la ressource" [84]. Ce n'est pas la caractéristique en soi d'un produit - le coût d'un bien n'existe pas - mais le résultat d'un calcul reposant sur une théorie et des conventions. Les règles de détermination des coûts dans une entreprise se basent sur la comptabilité.

*Les coûts* sont nés de la comptabilité analytique (comptabilité de gestion) qui : « mesure les coûts et les rendements élémentaires d'une entreprise et fournit par conséquent une explication de ce que la comptabilité générale se borne à décrire »<sup>16</sup>. Le coût participe donc au pilotage d'une entreprise en indiquant pour chaque étape de ces processus de production, le cumul de charges correspondant (le montant des dépenses<sup>17</sup> consacré à ce processus). Il correspond à une somme des charges<sup>18</sup> (affectation de dépenses réalisées au sein d'une entreprise pour une production donnée).

*Les charges* sont des éléments constitutifs du coût<sup>19</sup>. Elles représentent la valeur des moyens mis en œuvre dans la production d'un bien<sup>20</sup> et c'est une des composantes du résultat comptable. Les charges sont des dépenses immatérielles et abstraites qui permettent le découpage des dépenses d'une entreprise dans une période comptable (un exercice). Seules les charges incorporables ou contrôlables (matières premières, personnel etc), révélatrices de l'activité, sont incluses dans le calcul des coûts.

Parmi les différentes charges existantes, on distingue : les achats, les frais, les dotations au amortissement et les dotations aux provisions. Les frais sont des sommes versées à des tiers en contre partie de services immatériels et non stockables, alors que les achats correspondent à une contrepartie matérielle et visible.

Si les charges sont des données internes à l'entreprise, *le prix* est une donnée externe rattachée à un processus budgétaire, pour un lieu donné et pour une qualité spécifique précise<sup>21</sup>. Le prix est considéré comme une valeur d'utilité<sup>22</sup>.

#### 4.3.1.2. Typologie des coûts

L'obtention d'un coût correspond au processus comptable d'une entreprise, exercice compliqué à adapter au domaine de la santé. Cette transposition est d'autant plus difficile que la terminologie varie selon que l'on se place d'un point de vue économique ou d'un point de vue comptable. En effet, les économistes raisonnent en terme de coût, ignorant la notion de charge (terme appartenant aux comptables). Pour faciliter la compréhension de cette partie,

---

<sup>16</sup> P Lassègue, article « comptabilité », Encyclopédie Universalis, version 10

<sup>17</sup> La différence entre les dépenses et les charges tient au fait que les dépenses sont faites matériellement, donc aisément identifiables et qu'il peut y avoir un décalage de temps entre les deux

<sup>18</sup> Dépenses ou autres causes de diminution de l'actif (réduction des immobilisations, des stocks et des créances) n'ayant pas pour contrepartie une augmentation du patrimoine sur une période

<sup>19</sup> Un coût représente plusieurs charges combinées

<sup>20</sup> Traduction monétaire de la consommation d'une ressource

<sup>21</sup> Nombre d'unité monétaire pour obtenir une marchandise ou un service à un moment donné

<sup>22</sup> C'est une notion économique issue de l'école néoclassique qui fonde la valeur d'un objet sur son utilité, c'est-à-dire qu'elle relie l'estimation subjective de la valeur d'usage (estimation subjective de la satisfaction que procure directement ou indirectement la possession d'un bien ou son utilisation) à un rapport quantitatif dans l'échange (dictionnaire économique et social, J Bremond, 1990, Hatier)

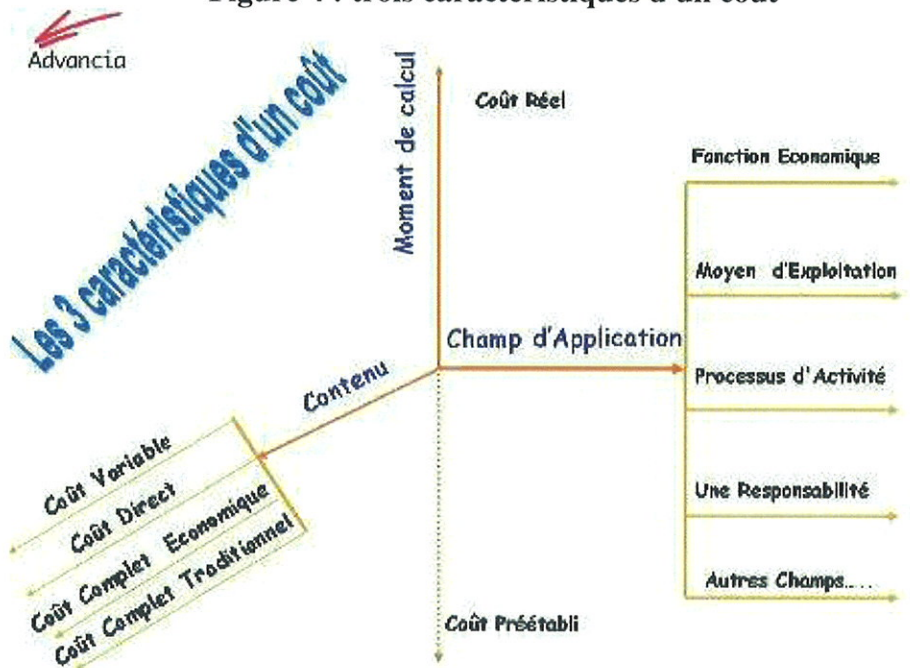
nous nous attacherons à garder la terminologie comptable en gardant à l'esprit que les coûts calculés représentent une somme de charges évaluées pour une organisation donnée.

#### 4.3.1.2.1. Généralités [85]

Ils existent un très grand nombre de coûts différents dont la définition et l'utilisation varie selon le but recherché, et la méthode mise en œuvre pour les calculer. Chaque type de coût est défini selon trois caractéristiques : son objet, son contenu et le moment de son calcul (figure4).

- L'objet du coût ou son champ d'application peut être une fonction (production, administration), un moyen d'exploitation (service, unité de fabrication), un produit, ou une responsabilité (direction technique, commerciale).
- Le moment du calcul est déterminé selon la période comptable retenue ou en fin de période.
- Le contenu du coût dépend du type de charges prises en considération au titre de l'activité (coût complet, coût partiel).

Figure 4 : trois caractéristiques d'un coût<sup>23</sup>



Le calcul du coût va directement dépendre de l'objectif que l'on s'est fixé et de la question que l'on se pose (par exemple, dans le cadre d'une entreprise : suis-je rentable lorsque je vends un produit à ce prix est une question centrale). Au-delà de cette définition, les coûts sont en général distingués selon six catégories classiques :

<sup>23</sup> Figure issue du site Internet : <http://www.avancia.fr>

- Coût total<sup>24</sup>/coût partiel<sup>25</sup>
- Coût fixe<sup>26</sup>/coût variable<sup>27</sup>
- Coût moyen<sup>28</sup>/coût marginal<sup>29</sup>

Les définitions présentées dans cette partie pour les coûts sont également applicables aux charges. A côté de ces principaux coûts, d'autres peuvent être évoqués. Ils sont définis en fonction de leur méthode de calcul [86].

#### 4.3.1.2.2. Méthodes de calcul des coûts [87]

A partir des charges incorporables, les coûts vont être calculés principalement de deux manières : soit en intégrant toutes les charges consommées dans la production (la méthode des coûts complets), soit en n'intégrant qu'une partie des charges consommées (méthode des coûts partiels)

##### Méthode des coûts complets [74].

Le principe de base régissant la méthode des coûts complets repose sur la distinction entre charges directes et indirectes. *Les charges directes* correspondent aux charges affectées directement au coût du produit, puisque la consommation de ces charges est connue pour chaque type de produit. *Les charges indirectes* concernent l'ensemble de la production ou de l'entreprise. Elles nécessitent un traitement préalable pour être imputées au coût car elles sont utilisées dans la fabrication de plusieurs produits ou de plusieurs activités (par exemple : l'électricité). Le traitement de ces charges se fait par répartition dans des centres d'analyse (ex : les services) selon des clefs ou unités d'œuvre. Un centre d'analyse est une division réelle ou fictive d'une entreprise permettant cette répartition (par exemple : un mètre carré de surface). Pour les répartir, il est nécessaire de procéder en deux étapes :

1. *Calcul du coût indirect de chaque unité d'œuvre =*

$\frac{\text{Charges directes du centre d'analyse}}{\text{Nombre d'unités d'œuvre}}$
--

2. *Affectation des charges indirectes au coût de chaque produit proportionnellement au nombre d'unités consommées =*

$\text{Consommation d'unités d'œuvre} \times \text{coût de l'unité d'oeuvre}$
---

Cette méthode va permettre de calculer le coût complet d'un produit ou d'un service qui est

<sup>24</sup> Le coût total ou complet consiste à valoriser l'ensemble des ressources consommées par cet objet

<sup>25</sup> Le coût partiel ne prend en compte qu'une partie des ressources participant à la production

<sup>26</sup> Le coût fixe correspond au coût de ce qui est insensible au volume d'activité de l'entreprise

<sup>27</sup> Le coût variable est un coût qui varie en fonction du volume de production

<sup>28</sup> Le coût moyen ou unitaire est calculé en divisant le total des charges de la production par le nombre d'unités produites

<sup>29</sup> Le coût marginal correspond au coût de production d'une unité supplémentaire

constitué de l'ensemble des charges directes et indirectes qui peuvent lui être rattachées tout au long de son processus de production. La répartition de ces charges est homogène, ce qui peut poser problème pour certaines activités. Par contre, cette méthode est intéressante pour la répartition de charges variant peu d'une activité à l'autre et elle est assez simple d'utilisation. Cette méthode peut être déclinée de plusieurs manières selon la clef utilisée. La technique la plus simple pour ventiler les charges indirectes est la méthode de l'affectation globale<sup>30</sup>.

### Méthodes des coûts partiels

Ces méthodes ne prennent en compte qu'une partie du coût. Elles résultent de la combinaison de plusieurs catégories de charges : les charges directes/indirectes et les charges fixes/variables.

#### Méthode du coût variable

Elle s'appuie sur la distinction entre charges fixes et charges variables. Les charges variables varient en fonction de l'activité de l'entreprise (volume de production, chiffre d'affaire), alors que les charges fixes ou structurelles sont constantes pour une structure donnée. Le coût variable intègre toutes les charges variables qu'elles soient directes ou indirectes [88]. Cette méthode permet d'évaluer la contribution de chaque produit ou groupe de produits à la prise en charge des frais indirects.

#### Méthode du coût spécifique

*Le coût spécifique* est un prolongement du coût variable qui tient compte des charges directes (variables et fixes) et des charges indirectes variables. Il s'agit de la somme des charges spécifiques aux produits et aux activités.

#### Méthode du coût direct

*Le coût direct* n'intègre que les charges affectées entièrement et exclusivement au produit (variables ou fixes), par opposition aux coûts indirects. Cette méthode montre ses limites car les charges directes sont de plus en plus faibles par rapport au poids des charges indirectes de production ou frais généraux (activités hors production) [86].

#### Méthode du coût marginal

*Le coût marginal* est utilisé pour calculer le coût d'une unité, commande ou série supplémentaire. Il se compose uniquement des charges variables et lorsque cette production supplémentaire s'accompagne d'une modification de la structure de l'entreprise, il peut comprendre également les charges fixes [89].

---

<sup>30</sup> Dans ce cadre de cette méthode, la clef utilisée (facteur utilisé pour répartir les charges indirectes) peut être le chiffre d'affaire, le coût direct des produits. Ainsi, un pourcentage de ces charges est appliqué à la clef.

## 4.3.2. *Utilisation des coûts en pharmaco-économie*

### 4.3.2.1. *Généralités*

Comparativement à la plupart des domaines de l'économie, le marché de la santé en France est régulé par l'état. Les prix des prestations de santé sont administrés (le prix du médicament) et les professionnels de santé sont rémunérés à partir de tarifications issues de la négociation avec les pouvoirs publics [71]. Dans ces conditions, le calcul des coûts de la santé n'est pas basé sur des prix issus d'un marché dans lequel se confronteraient librement offre et demande, mais à partir de ces modalités diverses de tarification. Le coût d'une stratégie dépend en général du contexte dans lequel elle est mise en œuvre. Les options de l'analyste peuvent être limitées par la disponibilité des données. Pour calculer ce coût, il est alors nécessaire d'identifier les ressources liées à l'activité à évaluer. Cette identification nécessitera de prendre en compte les préoccupations du payeur, c'est ce qui va définir la perspective de l'étude.

### 4.3.2.2. *Perspective et horizon temporel*

#### 4.3.2.2.1. **Choix de la perspective**

L'intégration des coûts dépend du choix de la perspective de l'étude (son point de vue). Le point de vue définit qui va être le payeur de la prestation de santé. Classiquement, cinq principaux payeurs sont potentiellement distingués : le patient ou sa famille (en France, cela représente le coût de ce qui n'est pas remboursé), les producteurs de biens et de soins médicaux (traditionnellement : l'hôpital, mais ce peut être également les cliniciens), les « acheteurs publics » (l'Assurance Maladie, les ARH, le comité économique des produits de santé) ou la collectivité (la société) [74]. En France, la majorité des études se fait en fonction de la perspective des établissements ou de l'Assurance Maladie. Mais ce choix peut dépendre du contexte géographique en raison des différences entre systèmes de santé. Par exemple, les études américaines auront davantage tendance à intégrer le point de vue du patient puisque celui-ci peut avoir plus de frais à sa charge [90]. Ces différences entre pays sont un des motifs d'explication possible des difficultés de transposition de ces études [91].

Etant donné que les coûts retenus doivent prendre en compte les préoccupations budgétaires du payeur, le choix de la perspective va orienter la valorisation des ressources sélectionnées dans l'établissement des coûts et notamment aboutir dans certains cas à intégrer des conséquences généralement non facturées, mais qu'il sera nécessaire de valoriser.

#### 4.3.2.2.2. **Choix de l'horizon temporel**

Au choix de perspective s'ajoute celui de l'horizon temporel [74]. En effet, une décision peut



faire sentir ces effets dans le temps. Il convient donc de fixer un horizon dans lequel les coûts des effets produits seront intégrés. Si cet horizon comprend un intervalle de temps de plusieurs années, une actualisation des coûts doit être prévue.

#### 4.3.2.3. *Typologie des coûts en pharmaco-économie*

La valeur des ratios des études pharmaco-économiques dépend de ce qui est pris en compte respectivement au numérateur et au dénominateur. Bien que les termes employés en pharmaco-économie sont originaires du domaine économique, certains ont pu évoluer jusqu'à prendre un sens différent du sens originel [74]. Parmi ceux-ci se trouve : les coûts directs, indirects et intangibles.

*Les coûts directs* représentent tout ce qui concerne de près ou de loin la maladie et son soin (les consultations, les hospitalisations, le transport, le coût d'amortissement des valeurs mobilières et immobilières). Cependant l'utilisation de cette expression peut varier d'une étude à l'autre.

*Les coûts indirects* englobent les conséquences négatives indirectement induites par la pathologie ou son traitement. Ce peut être le coût de la perte de productivité et la perte de vie humaine (suspension de l'exercice professionnel si la personne est active, frais et pertes de temps pour le malade et son entourage). Ces coûts indirects ne sont pas à confondre avec les coûts indirects utilisés en comptabilité<sup>31</sup>.

*Les coûts intangibles* sont liés aux effets de la maladie sur la qualité de vie. Ce sont les conséquences sociales ou psychologiques induites par la pathologie et son traitement. C'est la perte du bien être du patient et de son entourage appréhendé par des questionnaires de qualité de vie. Cette perte est estimée en unité monétaire et se base sur le principe des indemnisations du « pretium doloris ». C'est à dire le dédommagement pour les effets moraux. Il est possible de les estimer également par la méthode de la disposition à payer ou Willingness to Pay (WTP) [76]. Néanmoins cette notion peut être complexe à appréhender car il ne s'agit pas de coût en tant que tel (au sens de ressources non disponibles pour d'autres utilisations). De plus, ces effets ne sont pas strictement intangibles au sens littéral du terme, car ils peuvent être mesurés ou évalués grâce à la notion d'utilité ou par la notion de disposition à payer. Si le point de vue des cliniciens a tendance à se porter sur les conséquences économiques directes de leurs choix (consommations en produits pharmaceutiques par exemple), c'est-à-dire ce qui va impacter directement sur les budgets de leurs services, ils ne peuvent ignorer les répercussions qu'entraînent potentiellement leur activité sur les comptes des établissements. Aux coûts directs du traitement (au sens pharmaco-économique), va s'ajouter des coûts indirects variables (au sens comptable du terme)

---

<sup>31</sup> Coût correspondant à une ressource consommée par plusieurs objets de coût.

#### 4.3.2.4. Cas particulier des coûts hospitaliers

##### 4.3.2.4.1. Définition et processus de construction

L'évaluation des coûts hospitaliers est difficile à mettre en œuvre, notamment lorsqu'il s'agit d'évaluer des processus de soins transversaux comme l'anesthésie. C'est un instrument pouvant servir au :

- Contrôle budgétaire,
- Préparation à la décision, (pilotage des ressources à long terme)
- Allocation des ressources (détermination du coût d'une pathologie).

Dans les établissements de santé, les coûts sont l'apanage du contrôle de gestion<sup>32</sup>. Ce service est sous le contrôle des directions financières et collabore avec le Département d'Information Médicale (DIM) qui recense l'activité médicale produite par l'établissement. Le coût de revient de la prise en charge (soin ou stratégie de traitement) est construit en décomposant le processus de soin. Néanmoins, chaque étape n'est pas toujours individualisée et les coûts inclus peuvent être, soit directement rattachés aux produits utilisés (coûts directs), soit y être indirectement rattachés (charges indirectes ou coûts indirects) parce la prise en charge peut avoir des répercussions sur l'activité de l'établissement (par exemple en terme de diminution de la durée de séjour). Le coût de la stratégie thérapeutique va ainsi comprendre des coûts directs et indirects [74]:

- Les coûts directs de mise en œuvre représentent la somme des ressources consommées par le patient (coûts fixes ou variables).
- Les coûts indirects de la prise en charge englobent les ressources indirectement consommées par le patient et la part de la structure utilisée dans le soin (l'administration, l'archivage des dossiers, la restauration, l'hôtellerie, le transport, l'énergie).

Communément, la construction de ces coûts se fait en trois étapes [92] :

- Identification des ressources
- Mesure des ressources (quantification)
- Valorisation des ressources (attribution d'un coût)

L'identification est une recherche complexe puisqu'il faut lister l'ensemble des ressources consommées et les quantifier à partir de la décomposition complète du processus [91]. Pour ce qui est des coûts directs le recueil va s'effectuer en unités naturelles (par exemple : nombre d'examens). Chaque unité est valorisée, c'est à dire qu'une valeur monétaire lui est attribuée,

---

<sup>32</sup> Terme issu de l'anglais « management control », c'est d'après Anthony Dearden (1976) : « processus par lequel les dirigeants s'assurent que les ressources obtenues sont utilisées avec efficacité et efficience pour réaliser les objets de l'organisation ». Pour fonctionner, il s'appuie sur un système d'information performant.

correspondant à un coût unitaire défini pour le produit valorisé [89]. Pour les coûts indirects de prise en charge, il faut estimer la part prise par les charges indirectes et définir une méthode d'imputation [85]. Ces méthodes ont été en partie présentées (cf. chapitre 4.3.1.2) [71]. Ces coûts sont rarement pris en compte dans les études, mais peuvent avoir un impact financier [74].

#### **4.3.2.4.2. Méthode d'évaluation des coûts**

Deux méthodes d'évaluation des coûts directs sont généralement utilisées dans les études pharmaco-économiques [91].

##### Microcosting [92]

La mesure du coût ou costing en anglais, est largement utilisée pour mettre en évidence l'intérêt économique d'une prise en charge, notamment quand il n'existe pas d'évaluation financière sur les répercussions d'une pathologie [93]. Le microcosting est une analyse détaillée des ressources utilisées dans un soin. A chaque changement dans l'utilisation des ressources lié à la mise en place de la prestation de soin, les données composant cette prestation sont identifiées, comptabilisées et valorisées. Le microcosting peut nécessiter la détermination de prix. Dans le cas des établissements hospitaliers, la difficulté va être de déterminer les prix de revient réel<sup>33</sup> de chaque élément du coût. Les sources de données peuvent être diverses. Par exemple, le coût moyen agent est la donnée la plus simple à manipuler pour appréhender le coût humain [94]. Contrairement aux soins de ville, le prix des médicaments à l'hôpital n'est pas administré puisque dépendant de la procédure des marchés publics. Ces coûts peuvent donc varier d'un hôpital à l'autre. L'analyse des coûts peut se faire dans une approche de prévalence (c'est à dire pour l'année) ou d'incidence, si on calcule les coûts à la survenue de l'événement [94]. Cette méthode n'a pas de validité externe, c'est-à-dire que les coûts obtenus sont difficilement extrapolables à d'autres établissements[92].

##### Approche macroéconomique en coût standards des actes : les GHS

Les coûts hospitaliers standards permettent l'extrapolation des données, mais ne correspondent pas forcément à l'utilisation des ressources en local. En France, deux types de coûts standards sont disponibles : les tarifs issus des soins de ville (NGAP, B), les tarifs hospitaliers basés sur les GHS. Depuis plus de vingt ans, le PMSI décrit l'activité des hôpitaux publics et évalue la productivité du soin. Cependant, cette description était jusqu'à lors incomplète car le recueil des actes n'était pas directement associé à la comptabilité de l'établissement et les ressources issues de la dotation globale non reliées aux données médicales. Avec la réforme du financement des hôpitaux (T2A), cette perspective a changé

---

<sup>33</sup> Ensemble des coûts supportés par l'organisation qui produit et distribue une marchandise

puisque le financement dépend de l'acte. Pour être rémunéré, chaque service doit produire le résumé du séjour du malade (RUM) contenant ses données administratives et médicales codées. Ces RUM sont ensuite groupés parmi les 560 GHM existant par un algorithme national spécifique. A chaque GHM correspond un GHS, tarif de remboursement de la prestation par l'assurance maladie à l'établissement. Ce processus de tarification date de 2004. Cette tarification des actes hospitaliers est la résultante d'une base de données établie à partir des coûts rapportés par des établissements pilotes volontaires: l'échelle nationale des coûts (ENC). Le GHS est un tarif tout compris pour une pathologie qui intègre l'ensemble des composantes du coût de chaque prestation hospitalière de soins, c'est à dire : les coûts médicaux (consommables, dépenses en personnel, matériel médical utilisé), les coûts médico-techniques, les charges de structure de l'établissement, la logistique (blanchisserie, restauration, hôtellerie). Le GHS est calculé à partir des coûts des établissements pilotes par la méthode du « case mix<sup>34</sup> ». A ce jour, seule l'activité MCO est financée en partie par la T2A. Les GHS ne concernent que des pathologies bien déterminées et ne prennent pas directement en compte des prestations transversales comme l'anesthésie. Les dépenses d'anesthésie ne sont qu'une des variables dans l'édification de ce tarif.

#### **4.4. Problématique économique de la prise en charge des NVPO**

L'amélioration des conditions de sécurité qui a permis une réduction de la morbidité périopératoire, s'est accompagnée d'une augmentation des dépenses. Le coût global des médicaments d'anesthésie occupe une place de plus en plus importante dans les budgets des unités aussi bien anesthésiques que chirurgicales (les cinq des dix premières places dans la consommation des hôpitaux)[95]. Dans ce contexte, certains ont pu considérer que la prévention des NVPO n'était pas un objectif prioritaire et que la prise en charge par traitement curatif pouvait représenter une alternative satisfaisante [55]. En effet, la prophylaxie n'est pas totalement efficace et son application systématique peut avoir un impact négatif sur les budgets des établissements [87].

Si les études évaluant l'efficacité des anti-émétiques sont nombreuses [31], l'aspect économique de la prise en charge reste encore largement inexploré [96]. L'intérêt du traitement prophylactique est controversé d'autant que des études ont conclu que certains anti-émétiques étaient plus coût-efficaces lorsqu'ils étaient utilisés en curatif [55] L'ensemble des auteurs est unanime à considérer que la prophylaxie ne peut être systématique, mais nous ne disposons pas de recommandations claires permettant de cibler précisément les patients [62]. De nombreux anti-émétiques ont été évalués dans la prophylaxie, mais aucun ne paraît

---

<sup>34</sup> C'est-à-dire la détermination de la dépense par séjour ajusté à la typologie des cas

dominer la prise en charge. De plus, ces études ont été réalisées le plus souvent sur des populations à risque et dans des contextes opératoires particuliers [66]. L'extrapolation des résultats est difficile et l'impact budgétaire de ces mesures reste à évaluer. Gan a établi des recommandations tenant compte des coûts et de effets indésirables de ces traitements [22]. Ce travail constitue une première approche pour déterminer la stratégie de prise en charge des NVPO la plus efficiente, mais, elle ne saurait suffire. Ainsi, l'analyse des données des études pharmaco-économiques pourrait constituer un support intéressant pour l'évaluer. Hors, à ce jour, ces données sont parcellaires. Une revue de la littérature sur dix ans qui avait été publiée par Lachaine ne permet d'identifier que seize publications réalisées sur des populations adultes [96]. Leurs données sont contradictoires et la prophylaxie continue à être considérée comme un inducteur de coût, notamment parce que les nouveaux anti-émétiques (les sétrons) restent onéreux. D'après Watcha, l'utilisation de l'ondansétron serait coût-efficace à partir d'une incidence supérieure à 33 % [97], pour d'autres, il ne le serait pas [66]. La majorité de ces publications concerne des études coût-efficacité, mais quelques études coût-bénéfice permettent d'exprimer les résultats en terme économique et reflètent la valeur accordée par les patients à ce type d'évènement [7, 98-101]. L'intérêt dans ce cadre est de pouvoir comparer les études sur une même base monétaire, correspondant au montant maximum que les patients seraient prêts à payer pour ne pas éprouver ces évènements ou pour en réduire le risque de survenue. Le problème est que les montants obtenus varient d'une étude à l'autre (de 29 à plus de 100\$). Une seule étude l'a étudié simultanément dans deux pays européens et ne met pas en évidence de différence entre les montants évalués (environ 65 €) [16].

La qualité des études coût-efficacité varie (les effectifs vont de 78 patients inclus à plus de 2000) [96]. Les critères de coûts ou d'efficacité utilisés diffèrent. En général, ces études sont construites à partir de modèles d'aide à la décision, principalement des arbres de décision et sont réalisées dans la perspective de l'hôpital. Il s'agit le plus souvent de valorisation d'essais cliniques anglo-saxons réalisés en chirurgie ambulatoire [54, 102]. La plupart de ces études incluent les sétrons (ondansétron, dolansétron tropisétron) qu'elles comparent à d'autres antiémétiques plus anciens comme le dropéridol [102], la dexaméthasone ou le métoclopramide [103]. Il existe très peu d'études qui comparent des stratégies combinant plusieurs anti-émétiques [104]. Ces études sont bâties à partir de populations particulières telles que les chirurgies orthopédiques, les femmes en chirurgie gynécologique [54, 104, 105] ou les échantillons sélectionnés à partir de facteurs de risque précis (antécédents de NVPO) [102]. L'expression des résultats sous forme de ratios est difficile à comparer [96]. Les ratios coût-efficacité incrémentaux considérés comme les plus intéressants, sont peu utilisés [104]. Un grand nombre d'études utilise également des ratios coût-efficacité moyens. Les résultats

sont alors exprimés en coût moyen par patient sans NVPO [105].

Ces critères d'efficacité utilisés ne sont pas homogènes [96]. Les études peuvent évaluer l'efficacité en fonction du nombre de : patients sans NVPO, patients présentant une réponse complète au traitement prophylactique, patients ayant recours à un traitement antiémétique curatif, et réponse complète sans effet indésirable.

Les coûts sont relativement peu homogènes. C'est pourtant un des critères clefs de l'analyse. Déterminer un coût, n'est pas juger de l'intérêt de la prise en charge d'un problème, ce n'est pas un arbitrage en soi, mais un critère d'aide à la décision [85]. Ce point de vue est néanmoins tronqué par une évaluation incomplète des coûts [92]. Selon Lachaine, différents types de coûts peuvent être associés aux NVPO [96]

- *Des coûts directs médicaux (coûts de prise en charge médicamenteux):*
  - Prix d'achat des antiémétiques (prophylaxie et traitement curatif)
  - Coûts de prise en charge non médicamenteux des NVPO ou « gestion pratique des NVPO » essentiellement représentés par les coûts en personnel (nettoyage, présence auprès de patient, etc.), et le consommable utilisé au cours des opérations de prise en charge (serviette, gants, lingerie, etc.)
  - Coûts des effets indésirables et des complications liées aux NVPO
- *Des coûts indirects :* l'allongement du temps passé en SSPI, de la durée de séjour globale et de la reprise des activités normales ; le coût des hospitalisations supplémentaires entraînées par les NVPO,
- *Des coûts intangibles* définis à partir de la méthode de détermination de la propension à payer.

La majorité des études sont anglo-saxonnes et peuvent avoir recours à ces coûts. Le plus souvent ces études se focalisent sur les prix d'achat des antiémétiques [78, 106, 107]. Elles aboutissent quasiment toutes à la même conclusion. Si les nouveaux antiémétiques ont fait la preuve de leur efficacité clinique dans la prévention, leur utilisation n'est pas « coût-efficace ». Ces prix varient d'une étude à l'autre car ces études sont réalisées dans des espaces temps relativement différents [102, 103, 108]. Dans la seule étude française, le coût de l'ondansétron est très largement supérieur au prix marché actuel (52,88 francs, soit environ 7,8 euros 1998)[103]. Les autres études sont anglo-saxonnes. Les prix d'achat ne sont pas toujours renseignés et varient [97, 109]. Par exemple, l'ondansétron compté 14 \$ 1996 (ce qui représente le double en dix ans avec une actualisation à 5 %) a un prix très largement supérieur à celui du marché français, alors que le dropéridol est quasiment au même prix (soit 2,5 \$) [108]. En outre, ces coûts ont pu être calculés de différentes manières (par exemple, en partageant les ampoules entre plusieurs patients au lieu de ne compter qu'une ampoule par

patient) [56, 108]. Certaines études n'intègrent pas le coût du traitement médicamenteux curateur dans le calcul du coût de la prise en charge [78] et d'autres incluent les complications ou les effets indésirables [97]. Pour la chirurgie ambulatoire, le recueil de coût est en général plus exhaustif incluant les coûts de prise en charge médicamenteuse et non médicamenteuse, mais ceux-ci sont recueillis selon des modalités diverses [54, 102, 103, 109]. Les NVPO représentent des sources de dépenses supplémentaires qu'il est difficile d'estimer comme par exemple, le temps que passe une infirmière à s'occuper d'un patient [55]. Les prix d'achat de ces médicaments ne représentent qu'un faible pourcentage de la prise en charge des patients opérés, notamment par rapport aux coûts de structure et aux coûts en personnel [110].

Il n'existe pas à ce jour, d'étude C/E comparant une stratégie thérapeutique ciblée sur des patients à risque. Nous n'avons pas non plus d'étude recensant l'intégralité des coûts de prise en charge des NVPO en hospitalisation traditionnelle et particulièrement pour la France où la seule étude recensant ces coûts date de près de dix ans [103]. Aucune étude n'a évalué la mesure de l'impact budgétaire liée à la prise en charge des NVPO à partir de mesures permettant d'évaluer la globalité de la prise en charge aussi bien médicamenteuse que non médicamenteuse [90]. L'utilisation de ce coût permettrait d'évaluer plus concrètement les répercussions financières d'une généralisation de la prophylaxie à l'ensemble d'un établissement.

## ***5. Conclusion***

Les NVPO sont des complications de la prise en charge opératoire. Ils demeurent particulièrement incommodants pour les patients et potentiellement à risque en post-opératoire. Leur prévalence dans les études est variable et leur survenue serait liée à divers facteurs de risque, parmi lesquels des facteurs individuels, anesthésiques et chirurgicaux. Bien que les mécanismes qui les déterminent ne sont pas clairement établis, l'efficacité de nombreuses thérapeutiques a été évaluée et de multiples études rapportent une diminution significative de l'incidence des NVPO pour trois médicaments : l'ondansétron, la dexaméthasone et le dropéridol, notamment lorsqu'ils sont associés en bithérapie ou en trithérapie [31, 64]. Ces médicaments concernent deux mécanismes pharmacologiques principaux qui semblent ainsi tout particulièrement impliqués dans les NVPO : les récepteurs D2 et la voie sérotoninergique de l'AP et de la CTZ. Leur usage en prophylaxie pourrait apporter un bénéfice, d'autant plus grand qu'il tiendrait compte du niveau de risque individuel de chaque patient par la construction d'un score de risque stratifiant la prise en charge prophylactique et curative [111].

L'impact économique de mesures prophylactiques et curatives doit cependant être évalué afin de privilégier selon Tramer : « la prise en charge qui sera la plus efficace, qui présentera le moins de risque et surtout qui s'avèrera la moins coûteuse » [17]. L'intérêt de l'évaluation pharmaco-économique constitue un des éléments de la décision médicale, notamment dans le contexte de la tarification à l'activité. Pour être utile, il faut que cette évaluation réponde à certains critères, notamment à la prise en charge la plus complète possible de tous les coûts permettant de valoriser au mieux les ressources et les conséquences impliquées dans la prise en charge des NVPO.



# **ETUDE EXPERIMENTALE**

# INTRODUCTION DE LA PARTIE EXPERIMENTALE

Les NVPO sont une des complications les plus fréquentes de la chirurgie avec une prévalence de 20 à 60 % [6] et parmi les plus incommodes pour les patients [7]. Elles sont susceptibles d'entraîner des complications post-opératoires graves [10]. Leur maîtrise est donc un enjeu pour l'amélioration de la qualité de la prise en charge opératoire. De nombreux antiémétiques ont été utilisés pour traiter les NVPO et parmi ceux-ci la dexaméthasone, le dropéridol et les sétrons ont montré une bonne efficacité dans les essais cliniques [31]. Néanmoins, leur utilisation systématique en prophylaxie n'est pas conseillée du fait d'une balance bénéfice risque qui peut se révéler défavorable. La prophylaxie doit donc cibler les patients à risque. De nombreuses études ont été menées à ce sujet et ont abouti à la création de scores de risque évaluant pour chaque patient le risque de survenue de NVPO. La plupart de ces études ont été faites à partir de populations et de chirurgies sélectionnées pour être à risque de NVPO. Les facteurs de risques retenus sont parfois controversés et par conséquent, ces résultats peuvent s'avérer difficiles à extrapoler directement sans évaluation préalable au sein de la population cible. Par ailleurs, il n'existe aucun consensus reliant ces scores à des modalités précises de prise en charge médicamenteuse. Au plan économique, alors que la littérature concernant les NVPO est très abondante, il n'existe que peu d'études sur leur impact économique et sur le rapport coût-efficacité de la prophylaxie. La majorité de celles-ci se base uniquement sur le prix d'achat des médicaments et leurs conclusions peuvent s'en retrouver biaisées. Les études les plus complètes sont issues d'essais cliniques randomisés et n'apportent que des données coût efficacité théoriques pour une stratégie de traitement et pour un type de chirurgie donnée.

Le CHU de Toulouse est le quatrième hôpital de France en terme d'activité (2319 lits de MCO, soit 85 % des lits). C'est un établissement régional regroupant l'ensemble des disciplines chirurgicales. La chirurgie y est une activité importante représentant 20% des entrées et 36 % des journées d'hospitalisation traditionnelle ; diversifiée et innovante (pose de défibrillateur cardiaque, de neurostimulateur, greffe, etc.). La chirurgie oncologique (digestive, de l'appareil respiratoire, et du sein) représente 15 % des journées d'hospitalisation. Jusqu'à présent, aucun protocole de prise en charge des NVPO n'avait été défini dans notre établissement. Aucune étude n'avait évalué l'efficacité de ces mesures sur

l'ensemble de l'établissement. L'extrapolation des données d'incidence de la littérature (20 à 60 %) à notre établissement, permet toutefois d'estimer un potentiel de plus de 12 000 séjours présentant au moins un évènement, par an. En 2005, le comité des médicaments du Système Digestif du CHU avait émis un avis défavorable concernant le dropéridol du fait de son implication dans l'apparition de torsades de pointes. Cette décision avait soulevé le problème de l'utilisation de ce médicament en dehors de l'AMM dans la prévention des NVPO. Le comité des médicaments d'Anesthésie a alors décidé de travailler à l'élaboration d'une stratégie thérapeutique préventive et curative de prise en charge des NVPO.

Une évaluation a alors été proposée. Elle comportait plusieurs étapes. Une première étude pilote observationnelle réalisée en mars 2006 avait pour objet principal d'évaluer l'incidence des NVPO au sein de l'établissement. En parallèle, une synthèse des données de la littérature était réalisée et un premier algorithme précisant les modalités de la prise en charge thérapeutique en regard des facteurs de risque des patients était proposé. Une évaluation devait ensuite se dérouler en trois temps :

- Une première phase d'évaluation de l'incidence des NVPO (novembre 2006)
- Un second temps de diffusion de l'algorithme (mars 2007)
- Une troisième phase d'évaluation de l'incidence (juin 2007) permettant d'apprécier l'efficacité de cet algorithme

Parallèlement à ce projet, une évaluation de l'impact économique des mesures proposées devait être réalisée. Le projet a reçu l'avis favorable du comité des médicaments d'Anesthésie fin 2005. Ce travail était réalisé en collaboration étroite entre médecins et pharmaciens. Les résultats obtenus sont présentés et discutés sous la forme de deux thèses. L'une comprend l'élaboration d'un score de risque et d'un algorithme de prise en charge thérapeutique<sup>35</sup> et la seconde est davantage axée sur les conséquences économiques de la mise en place au CHU de ces modalités de prise en charge.

Après avoir décrit la méthodologie générale de l'étude, nous détaillerons la méthodologie d'évaluation économique retenue et nous expliciterons les modalités de recueil des coûts employés. Les résultats seront ensuite présentés puis discutés.

---

<sup>35</sup> Travail réalisé dans la thèse de B Basset : « Prise en charge des NVPO au CHU de Toulouse : mise en place d'un algorithme ».

# METHODOLOGIE

## *1. Plan expérimental*

### **1.1. Méthode quasi-expérimentale**

Cette méthode est décrite par Coursol [112]. Il s'agit d'une étude évaluative de type quasi-expérimentale basée sur un devis pré/post intervention sans groupe témoin concurrent. Elle a compris plusieurs étapes.

#### ***1.1.1. Etat des lieux ou phase I (novembre 2006)***

Cela a consisté en une évaluation de la prévalence des NVPO, des facteurs de risque associés à leur apparition avant la diffusion de l'algorithme de prise en charge et de ses modalités. Les facteurs associés significativement au risque de survenue des NVPO dans notre établissement (hors facteurs de risque de Apfel) sont intégrés dans notre score de risque.

#### ***1.1.2. Diffusion des recommandations de prise en charge (février 2007)***

Les résultats de cette première phase ont été diffusés ainsi que l'algorithme de prise en charge prophylactique et curatif des NVPO (annexe 3). Cette diffusion s'est faite sous la forme d'une messagerie électronique envoyée à tous les cadres et médecins anesthésistes du CHU. En parallèle, l'algorithme a été affiché dans toutes les unités. Un audit téléphonique a été mené afin d'évaluer la connaissance par les soignants du protocole.

#### ***1.1.3. Evaluation de l'après ou phase II (juin 2007)***

Dans une troisième phase, une évaluation similaire à la première a été menée après quatre mois de diffusion. La prévalence obtenue des évènements et le niveau de prophylaxie ont été comparés aux données de la première phase.

### **1.2. Etude pilote**

L'étude pilote devait permettre de préciser les modalités de recueil des données et préciser les facteurs de risque attendus dans notre population.

Le premier support de recueil de ce questionnaire se présente sous forme d'un papier recto verso (annexe 2) rassemblant l'ensemble des données à recueillir. Pour obtenir toutes les informations du questionnaire simultanément dans tous les services, la participation des internes d'anesthésie de l'établissement avait été requise. L'étude, la méthodologie et le

questionnaire leur avaient été présentés et expliqués lors d'une réunion préparatoire. Ces internes devaient se déplacer dans chaque service de chirurgie pour voir les patients opérés la veille dans leur bloc d'affectation, après avoir recueilli les données du dossier patient. Les questionnaires dûment remplis, devaient être retournés à la fin de la journée au secrétariat du pôle Anesthésie Réanimation.

Cette méthodologie a engendré certaines difficultés. Par exemple, il n'a pas été possible de connaître à posteriori, le nombre exact de patients opérés dans la journée puisque le logiciel de gestion des blocs ne permet pas d'obtenir ce type d'information. Les données recueillies étaient de qualité hétérogène. Certaines variables comme le sexe, avaient un taux de données manquantes supérieur à 10 %. Cela peut s'expliquer par différentes raisons :

- Le manque de formation des internes d'autant plus que l'étude se faisait sur une seule journée.
- Leur manque de disponibilité : le recueil prend du temps et se superpose à l'activité quotidienne
- L'interrogation des patients par un nombre aussi important de personnes différentes pouvait entraîner une certaine hétérogénéité dans le recueil.

A la suite de ces résultats, la méthodologie de recueil et le questionnaire ont été modifiés.

## ***2. Elaboration de l'algorithme de prise en charge<sup>36</sup>***

L'élaboration du protocole de prise en charge des NVPO ou algorithme s'est fait en plusieurs étapes :

- Sélection des facteurs de risque à partir de l'étude épidémiologique
- Construction du score de risque à partir de ces facteurs de risque
- Définition des axes de traitement prophylactique et curatif à partir du score

Les facteurs de risque déterminés à partir de l'étude épidémiologique ont été combinés aux données de la littérature, ce qui devait améliorer la prise en charge des NVPO dans notre établissement puisque le choix retenu a été de compléter le score d'Apfel avec des facteurs de risque mis en évidence localement. Cet algorithme est présenté en annexe 3.

. Quatre stratégies possibles ont été définies:

- A (maximum 1 facteur de risque): l'abstinence thérapeutique
- B (2 à 3 facteurs de risque) : monothérapie par dexaméthasone IV
- C (4 facteurs de risque) : bithérapie par dexaméthasone et ondansétron

---

<sup>36</sup> Travail réalisé dans la thèse de B Basset : « Prise en charge des NVPO au CHU de Toulouse : mise en place d'un algorithme ».

- D (5 facteurs de risque et plus) : trithérapie par dexaméthasone, ondansétron et dropéridol

En fonction de la prophylaxie reçue et de la survenue de NVPO, le patient est traité en curatif. Les patients vont recevoir un traitement différent de celui reçu en prophylaxie (annexe 4).

### ***3. Recueil des données***

#### ***3.1.1. Elaboration du questionnaire***

Le choix des données à recueillir a été fait en amont par l'analyse des données de la littérature. Le questionnaire suit la chronologie du séjour du patient dans l'établissement de l'entrée du patient (date d'entrée) à sa sortie (date de sortie a été recherchée ultérieurement à partir du logiciel de gestion des patients). Il est organisé en trois parties. La première partie comprend les données d'identité, les facteurs de risques recherchés et les informations concernant le contexte opératoire (chirurgical et anesthésique). La seconde partie concerne la salle de soins post interventionnelles (SSPI) et la dernière partie : le poste de soin.

Les données cliniques et certaines données personnelles (statut de fumeur, sexe, date de naissance) sont recueillies sur le dossier patient qui est consulté préalablement avant l'entretien individualisé. Pour les données concernant la douleur, les NVPO en SSPI et à H24 et certaines données personnelles non disponibles dans le dossier, les patients sont interrogés au cours d'un entretien qui se déroule dans chaque service. Le support de recueil est un questionnaire papier rassemblant l'ensemble des données à recueillir (annexe 2).

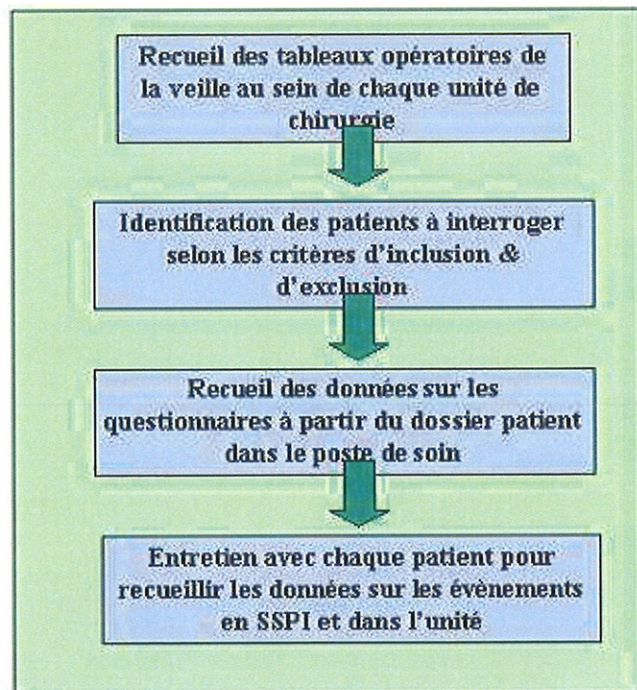
#### ***3.1.2. Mesurer des NVPO***

Pour évaluer les NVPO, il est recommandé d'interroger directement les patients le jour suivant la survenue des NVPO [6]. La prévalence des NVPO correspond à la fréquence de patients ayant expérimenté au moins : soit une nausée, soit un effort de vomissement, soit un vomissement durant le séjour. L'expérience d'au moins une nausée, d'un effort de vomissement ou d'un vomissement durant le séjour est défini comme un « évènement ». Pour obtenir ce taux d'évènements, les patients sont interrogés individuellement par question fermée (annexe 2) pour chaque catégorie d'évènement (nausées, efforts de vomissement et vomissements). La période de la salle de réveil (SSPI) a été différenciée de la période dans le service afin de connaître la fréquence d'évènements précoces et tardifs. C'est la détermination de la fréquence globale d'évènement dans notre échantillon qui nous permet d'évaluer l'efficacité de notre algorithme (critère de jugement), l'hypothèse étant que l'application de

notre algorithme de prise en charge prophylactique et curative des NVPO diminue significativement cette fréquence.

### **3.1.3. Méthode de recueil**

La méthode retenue a été celle du recueil un jour donné de tous les patients opérés de la veille sur l'ensemble de l'établissement. Les patients opérés de la veille sont recensés en temps réel à partir des cahiers de blocs par une équipe de cinq personnes entraînées (interne en pharmacie, interne en anesthésie, médecin anesthésiste, pharmaciens hospitaliers). Le recueil a été effectué selon le schéma présenté ci-dessous (figure 5).



**Figure 5: méthode de recueil adoptée**

Afin de pouvoir voir les patients opérés sur un jour pour l'ensemble de l'établissement à partir d'une équipe de cinq personnes, une journée différente a été consacrée à chaque site (Hôpital de Rangueil, Hôpital de Purpan, Hôpital de Larrey et hôpital Paule de Viguier). Dans chaque site, les unités de chirurgie ont été auditées les unes après les autres par l'ensemble de l'équipe. Les tableaux opératoires ont été recueillis et les patients ont été inclus selon les critères définis dans le protocole. Cette méthode évite tout biais de sélection et assure ainsi une homogénéité dans le recueil et l'interrogation des patients.

## ***4. Gestion des données***

### **4.1. Saisie des données**

Les données issues des questionnaires papiers ont été enregistrées à partir d'un masque de saisie réalisé à partir du logiciel Sphinx 5.1<sup>37</sup>. Le patient est identifié par un code à 10 caractères comprenant son numéro d'inclusion et ses initiales. Les données saisies ont été vérifiées.

### **4.2. Codage et manipulation**

#### ***4.2.1. Variables définissant les NVPO***

L'incidence des NVPO est calculée à partir de la variable qualitative binaire « évènement ». Cette variable prend la valeur 1 si l'un des évènements (nausées et/ou vomissements et/ou efforts de vomissements) est survenu durant le séjour, elle prend la valeur 0 dans le cas contraire. Elle définit le « cas de NVPO ». D'autres variables caractérisent les NVPO. Certaines concernent le moment de survenue :

- La variable « Evènement dans le service » correspond à l'évaluation des évènements tardifs
- La variable « Evènement en SSPI » correspond aux évènements précoces

D'autres définissent plutôt le type d'évènement. Ce sont ces variables « type d'évènement » qui vont permettre l'affectation précise des coûts.

- La variable « Nausée ou efforts de vomissement durant le séjour »
- La variable « Vomissement durant le séjour »

#### ***4.2.2. Variables explorant les facteurs de risque associés***

Des variables explicatives ont été créées à partir des données du questionnaire pour déterminer les facteurs associés aux NVPO. Les variables quantitatives sont directement issues du questionnaire (durée d'intervention et d'anesthésie) ou construites à partir d'autres variables (âge, IMC, durée de séjour). La majorité des variables de cette étude sont des variables qualitatives binaires puisque obtenues à partir de questions fermées (Morphine : oui /non).

Pour le geste chirurgical, six catégories ont été créées (tête-cou, obstétrique, coelioscopie, abdo-gynécologique, thoracique-sein, membres) afin de simplifier l'analyse puisqu'il y avait presque autant de gestes chirurgicaux que de patients inclus.

---

<sup>37</sup> Le logiciel Sphinx est un outil de conception d'enquête. Il assure un paramétrage aisé, rapide et sécurisé de la saisie puisqu'il permet la mise en place d'alertes (ex : fourchette de saisie possible).



### ***4.2.3. Variables explorant la prise en charge médicamenteuse***

Plusieurs variables illustrent l'évaluation de la prise en charge médicamenteuse.

#### ***4.2.3.1. Variables liées à la prophylaxie et à l'algorithme :***

Afin d'évaluer le niveau et le type de prophylaxie utilisé, nous avons utilisé plusieurs items du questionnaire. La question : « Le patient a-t-il reçu une prophylaxie anti-émétique ? » a servi à la construction de la variable « prophylaxie ». Le type de prophylaxie a été défini et l'appartenance du patient à l'un des bras de l'algorithme a été établie à partir des items retenus dans le score de risque (sexe, statut de fumeur, etc.). La somme de ces items a déterminé la classification des patients selon leur niveau de risque dans une des branches du protocole (A, B, C, D). A partir de ces bras, la variable « patient à traiter selon le score de risque » a été créée. Pour la seconde évaluation, une variable « respect de l'algorithme » confronte le classement théorique de chaque patient à la prophylaxie effectivement reçue.

#### ***4.2.3.2. Variables liées au traitement***

Si la réponse à la question « Traitement antiémétique en SSPI » ou « Traitement antiémétique dans le service » est « oui » ; la variable « traiter en curatif » prend la valeur 1, sinon, elle prend la valeur 0. Cette variable va nous permettre de déterminer le recours au traitement curatif. Une variable a été créée pour chaque médicament utilisé. Une variable sur les évènements non traités a également été définie.

## ***5. Analyse statistique***

L'analyse statistique a été réalisée à partir du logiciel SAS 9.1[113]. Les caractéristiques de l'échantillon sont décrites à partir de la moyenne et de la déviation standard pour les variables quantitatives d'une part, et par l'effectif et la fréquence pour les variables qualitatives d'autres parts. Une analyse univariée a permis de rechercher les associations entre la variable « évènement durant le séjour » et les variables explicatives créées. Ces associations ont été testées par des tests du Khi 2 pour les variables qualitatives et des tests non paramétriques de comparaison des moyennes (Wilcoxon) pour les variables quantitatives. Ces analyses ont été faites au risque  $\alpha$  de 0,05. Pour ajuster ces relations, une analyse multivariée de type régression logistique non conditionnelle descendante a été utilisée. Ce modèle comportait :

- Les variables significativement liées à la variable à expliquer pour une valeur de p inférieure à 0,2
- Les variables fréquemment associées à la survenue des NVPO dans la littérature (le statut de fumeur, les antécédents de nausées vomissements, les types de chirurgie, l'exposition à certains produits, la douleur)

- Certaines variables d'assortiment : sexe, IMC, âge, durée d'anesthésie, la durée de séjour

Nous avons vérifié la convergence, la robustesse et la validité de notre modèle. La robustesse d'un modèle correspond à la recherche des sujets sensibles à partir du graphique des résidus studentisés (ceux à l'origine d'importantes variations des coefficients de la régression). La convergence entre le modèle théorique et les calculs réalisés à partir des données permet de diagnostiquer les multicollinéarités (une variable est une combinaison linéaire des autres). La validité repose sur la vraisemblance de notre modèle aux données de l'analyse. L'adéquation des estimations du modèle aux données observées repose sur le test de Hosmer-Lemeshow (plus la valeur de p pour ce test est importante, plus le modèle est proche des données réelles) [114]. Les variables significativement associées après ajustement ont été retenues et ajoutées au score de Apfel. Les résultats des deux phases (avant et après diffusion de l'algorithme) ont été comparées par analyse bivariée pour déterminer si les deux populations étaient homogènes et présentaient les mêmes caractéristiques. Les prévalences des deux périodes ont été comparées par une analyse bivariée à un degré de significativité inférieur ou égal à 0,05.

## ***6. Evaluation médico-économique de la prise en charge des NVPO***

### **6.1. Caractéristiques de l'étude**

#### ***6.1.1. Définition et objectif***

Il s'agit d'une étude coût-efficacité, basée sur une étude quasi expérimentale [115]. Cette étude vise à déterminer le ratio coût efficacité différentiel (RCED) de l'algorithme de prise en charge des NVPO proposé par rapport à la stratégie non ciblée (celle mise en évidence lors de l'état des lieux de l'étude ou phase I).

#### ***6.1.2. Perspective***

La perspective utilisée est celle de l'hôpital

#### ***6.1.3. Population cible et horizon temporel***

La population de l'étude devait être représentative de celle du CHU. Ainsi l'étude quasi-expérimentale a inclu tous les services de chirurgie à l'exception de la pédiatrie, de l'obstétrique et de la chirurgie ambulatoire. Les coûts sont exprimés en euros 2006.

#### **6.1.4. Critères d'analyse**

Pour les coûts, nous avons utilisé le coût direct<sup>38</sup> moyen de prise en charge des NVPO par patient.

L'efficacité correspond au nombre d'évènements évités entre les deux phases ; c'est-à-dire le nombre d'évènements de la première phase (état des lieux) moins le nombre d'évènements durant la seconde phase après application de l'algorithme (déterminé à partir des données d'efficacité théorique). On entend par événement, la survenue d'au moins une nausée et/ou d'un effort de vomissement et/ou d'un vomissement durant le séjour.

Le résultat de l'évaluation pharmaco-économique s'exprime sous la forme du « coût de l'évènement évité », ce qui concrètement correspond au coût de la stratégie prophylactique mise en œuvre afin que le patient, qui aurait eu un évènement sans thérapeutique ciblée, n'en ait pas.

### **6.2. Détermination des ressources consommées**

#### ***6.2.1. Ressources consommées par la stratégie non ciblée (phase I)***

Le nombre d'unités de médicament consommées en prophylaxie et en traitement curatif lors de la phase I a été recueilli à partir des prescriptions contenues dans chaque dossier patient.

Etant donné que nous intervenions en aval de la prise en charge - les patients étaient interrogés à posteriori sur les évènements - le recueil en temps réel des ressources consommées lors la prise en charge des évènements (gestion pratique des NVPO) par la technique du « microcosting » n'était pas envisageable. Pour obtenir ces données, une estimation des moyens humains et matériels mis en œuvre dans la prise en charge médicamenteuse et non médicamenteuse, a été faite à partir d'une enquête des pratiques réalisée dans tous les services inclus dans l'étude quasi-expérimentale [116].

Cette enquête avait pour but d'identifier les différentes tâches reliées à la prise en charge des NVPO, le consommable utilisé pour chaque étape (son type et sa quantité) et d'estimer le temps d'exécution de chacune de ces tâches en faisant l'hypothèse que réalisée en routine, elles ne présentaient pas une grande variabilité dans leur exécution.

Dans chaque service faisant l'objet de cette enquête, une infirmière et une aide soignante étaient interrogées directement à partir d'un questionnaire semi directif (annexe 4). Ce questionnaire séparait la prise en charge des nausées/efforts de vomissement de celle des vomissements. A partir des réponses obtenues, nous avons pu déterminer les modalités de

---

<sup>38</sup> Les coûts directs représentent tout ce qui concerne de près ou de loin la maladie et son soin

prise en charge médicamenteuse et non médicamenteuse des NVPO dans l'établissement (le matériel utilisé et sa quantité pour chaque tâche, les temps moyens d'exécution de chaque tâche par les différents intervenants). Pour déterminer si les temps moyens d'exécution des tâches de prescription, de préparation, d'administration et de traçabilité de l'administration des médicaments obtenus dans cette enquête de pratique correspondaient à la réalité, un audit a été réalisé dans un service test, arbitrairement choisi parmi l'ensemble des services interrogés. Durant cet audit, ces séquences d'action ont été observées et chronométrées. Ces mesures correspondent aux estimations moyennes obtenues.

Cette enquête nous a permis d'estimer les ressources humaines et matérielles consommées par traitement médicamenteux administré et par patient (prophylactique ou curatif). Ainsi chaque traitement médicamenteux est administré avec son consommable en dispositifs médicaux stériles et le temps moyen humain nécessaire conduisant à cette administration, est évalué.

Cette enquête nous a également permis de déterminer les ressources consommées dans la prise en charge curative non médicamenteuse d'un patient présentant des évènements (gestion pratique des NVPO par patient). Etant donné que la gestion des nausées et des efforts de vomissement est la même, ceux-ci ont été considérés de manière similaire, alors que les vomissements ont été considérés à part. La première estimation a été réalisée pour les nausées et efforts de vomissement.

La seconde a concerné spécifiquement les vomissements. Pour les vomissements, la détermination de prise en charge non médicamenteuse était plus compliquée en raison de la diversité des situations rencontrées en pratique. Trois hypothèses de gravité du vomissement ont été formulées graduant le niveau de prise en charge. Ces hypothèses ont servi de base à l'élaboration de trois modèles de vomissements :

- *Vomissement léger « sans conséquence » : le haricot suffit à endiguer le vomissement*
- *Vomissement d'importance modérée : le patient ne peut se contenter de l'utilisation du haricot et il y a eu nécessité de nettoyer du sol*
- *Vomissement sévère et important : il est nécessaire de changer le patient (lit et tenue), la tenue de l'infirmière et de procéder à un nettoyage important du sol*

Ces trois modèles ont permis une affectation des ressources matérielles et humaines définies à partir de l'enquête de pratique (annexe 4).

### ***6.2.2. Ressources consommées par l'application de l'algorithme (phase II)***

Les ressources consommées par la prise en charge médicamenteuse prophylactique et curative correspondent à ce qui a été prévu dans l'algorithme (annexe 3).

L'estimation des ressources consommées par la prise en charge non médicamenteuse pour chaque patient présentant un évènement, est basée sur l'enquête de pratiques décrite ci-dessus. La fréquence de patients bénéficiant de la prise en charge curative médicamenteuse dépend de l'efficacité de l'algorithme évaluée à partir de données théoriques de la littérature [64].

Pour évaluer l'intégralité des ressources consommées par la prise en charge médicamenteuse, il est important de considérer non seulement les unités médicamenteuses utilisées mais également le consommable d'administration (perfuseur, cathéter etc.) et le temps soignant consommé (prescription, préparation et administration des doses).

## ***6.3. Valorisation des ressources et coûts retenus***

La valorisation des ressources matérielles consommées dans la prise en charge a été réalisée à partir des prix d'achat du marché 2006 (médicaments anti-émétiques, dispositifs médicaux et matériels utilisés dans la prise en charge non médicamenteuse). La valorisation des ressources humaines est basée sur le coût agent moyen horaire brut 2006 (sources contrôle de gestion de l'établissement).

### ***6.3.1. Coût direct de la prise en charge médicamenteuse prophylactique et curative par patient***

Le coût de prise en charge médicamenteuse quelle soit prophylactique ou curative est un coût direct correspondant à la somme des coûts des médicaments anti-émétiques, des dispositifs médicaux et du coût humain de cette prise en charge (temps nécessaire à la prescription, à la préparation et à l'administration de la dose de médicaments anti-émétiques).

Le coût direct du traitement médicamenteux prophylactique est différent du coût direct du traitement curatif. En effet, le traitement curatif est administré par perfusion, alors que le traitement prophylactique est administré en IVL.

### ***6.3.2. Coût direct de la prise en charge curative non médicamenteuse par patient***

Ce coût est basé sur la valorisation des données de l'enquête des pratiques. Cette enquête a permis de calculer le coût de prise en charge curative non médicamenteuse pour chaque type d'évènement, (annexe 5). Ce coût de prise en charge curative non médicamenteuse des nausées ou des efforts de vomissement correspond uniquement à un coût en personnel. Il

représente le coût de prise en charge curative non médicamenteuse pour un patient et pour l'ensemble des nausées survenant dans l'unité. En revanche, le coût d'un vomissement est plus lourd puisqu'il prend en compte du matériel (gants, compresses, matériels pour nettoyer le sol et le patient) et le temps consommé pour le nettoyage, pour la prise en charge du patient etc.... A partir des trois modèles de vomissement, les coûts unitaires ont été affectés aux ressources consommées en moyenne dans chaque scénario. Cette valorisation constitue une estimation du coût direct moyen de prise en charge curative non médicamenteuse pour chacun des types de vomissements pour un patient. Etant donné qu'il n'était pas possible de savoir à partir du recueil des données, quel type de vomissement était survenu, une moyenne de ces trois coûts a été réalisée pour estimer le coût moyen de la prise en charge curative non médicamenteuse d'un vomissement pour un patient.

## **6.4. Modélisation du ratio coût-efficacité**

### ***6.4.1. Modèle***

La modélisation des données a été réalisée à partir d'un arbre de décision et calculée à partir du logiciel TreeAge Pro suite version 2007 [117]. Pour construire cet arbre, la prise en charge des NVPO a ainsi été décomposée en différents nœuds dans l'arbre de décision. Le nœud de décision concerne l'application de notre algorithme ou le fait de rester dans une stratégie non ciblée.

Les autres nœuds aléatoires (second niveau pour la branche algorithme) correspondent au risque de survenue d'un évènement dans un des bras. Ainsi, le nœud de choix scinde l'arbre en deux branches :

- La branche prophylaxie non ciblée (prophylaxie existant dans l'établissement avant la diffusion de l'algorithme)
- La branche algorithme (prophylaxie ciblée) : Les nœuds aléatoires de premier niveau représentent le fait d'être au niveau de risque défini par l'algorithme et orienté dans un de ses bras (stratégie algorithme).

Pour la branche prophylaxie non ciblée, la probabilité de recevoir une prise en charge médicamenteuse prophylactique correspond à ce qui a été observé dans la phase I, alors que pour la branche algorithme, la probabilité d'être dans un des bras, dépend de la fréquence de patients présentant un ou plusieurs facteurs de risque selon les conditions définies par l'algorithme (annexe 3). Cette fréquence a été calculée à partir des données de caractéristiques des patients relevées dans la phase I.

La probabilité de survenue d'un évènement dans la branche prophylaxie non ciblée correspond à la fréquence observée de survenue des évènements. En revanche, dans la

branche algorithme, les probabilités de survenue des événements dans les différentes branches ont été estimées à partir de données d'efficacité relevées dans la littérature.

#### **6.4.2. Données de coût et d'efficacité**

Les données d'efficacité de la prophylaxie non ciblée sont celles obtenues dans la phase d'état des lieux de l'étude quasi-expérimentale. En ce qui concerne la prophylaxie proposée dans l'algorithme, la mesure de l'efficacité (événement évité) devait être obtenue à partir des données de la phase II (évaluation de l'après) puisque la diffusion de cet algorithme devait aboutir à son application sur le terrain. Dans la mesure où l'algorithme proposé n'a pas été appliqué son efficacité a été estimée à partir de données de la littérature (efficacité théorique). Nous avons utilisé les résultats d'une analyse des données portant sur 4086 patients qui établissait l'incidence estimée des NVPO en fonction du risque de base et du nombre d'antiémétiques utilisés [64]. D'après cette étude, la probabilité de survenue d'un événement dans le groupe présentant un facteur de risque maximum est de 0,15 [21]. Les trois antiémétiques évalués (ondansétron, dexaméthasone, dropéridol) réduiraient la probabilité de survenue d'un événement de 26 % chacun, avec un effet additif. Ainsi, l'incidence estimée de NVPO après traitement prophylactique serait de 29 % pour le bras dexaméthasone (risque de base de 39 %), de 33 %; pour le bras dexaméthasone/ondansétron (risque de base de 61%) et de 32 % pour la trithérapie dexaméthasone/ondansétron/dropéridol (risque de base de 79 %).

Les coûts intégrés sur les branches de l'arbre sont des coûts directs moyens par patient Les coûts indirects (selon la définition donnée en pharmaco-économie<sup>39</sup>) et les coûts intangibles<sup>40</sup> n'ont pas été inclus dans cette étude car cela aurait supposé une étude à part entière [118].

La branche stratégie non ciblée intègre les coûts moyens de prise en charge par patient calculés à partir des données de la phase I :

- Le coût direct moyen de la prise en charge médicamenteuse prophylactique et curative par patient a été déterminé à partir des coûts de prise en charge par patient par type d'anti-émétiques (annexe 5) et des unités consommées relevées dans les dossiers lors de la phase I.
- Le coût direct moyen de prise en charge non médicamenteuse curative correspond à la valorisation des événements effectivement survenus en fonction de leur coût moyen (annexe 5)

La branche algorithme intègre également plusieurs types de coûts directs:

---

<sup>39</sup> Ils englobent toutes les pertes de production occasionnées par le traitement lui-même ou par l'évènement, le temps pris sur l'activité professionnelle du malade ou de son entourage pour en assurer l'observance

<sup>40</sup> Ils se réfèrent à la souffrance et à la gêne provoquée par le traitement ou l'évènement pour le malade et sa famille

- Le coût direct de la prise en charge médicamenteuse prophylactique calculé pour chaque bras de l'algorithme (somme des coûts des traitements prophylactiques utilisés)
- Le coût direct de la prise en charge curative des NVPO dans le cas où il y a survenue d'un évènement. Ces coûts de prise en charge curative sont composés des coûts médicamenteux (traitement curatif prévu par l'algorithme) et non médicamenteux (coût d'un évènement). Les données disponibles dans la littérature ne permettent pas de différencier l'efficacité des traitements prophylactiques en fonction du type d'évènement. Pour réaliser une valorisation de la probabilité d'évènement dans chaque bras de l'algorithme, un coût moyen pondéré de prise en charge curative non médicamenteuse des évènements a été utilisé. En se basant sur la proportion observée de vomissements et de nausées dans la phase d'état des lieux, un poids a été attribué au coût de prise en charge non médicamenteuse de chaque type d'évènement. A partir de ces données, un coût moyen pondéré de prise en charge non médicamenteuse d'un patient présentant un évènement a été calculé.

#### ***6.4.3. Calcul du ratio coût efficacité différentiel (RCED)***

Dans un premier temps, un ratio coût efficacité des différentes stratégies non ciblées observées (phase II – phase I) a été calculé. Dans un second temps, les données d'efficacité pratique (observée) et théorique ont été modélisées sous la forme d'un arbre de décision pour connaître le ratio coût-efficacité différentiel, c'est-à-dire le coût de l'évènement évité, si l'algorithme avait été appliqué (coût par patient sans NVPO). Pour cela, les données d'efficacité et de coûts ont été réparties sur chacune des branches correspondantes. A partir des valeurs introduites, le logiciel calcule le ratio coût efficacité moyen par stratégie, puis détermine quelle stratégie est la meilleure en calculant le ratio coût-efficacité différentiel. Une analyse de sensibilité a été réalisée en faisant varier le coût de l'évènement du coût d'une nausée à celui d'un vomissement sévère.

### **6.5. Mesure de l'impact budgétaire de la mise en place de la stratégie prophylactique**

#### ***6.5.1. Coûts spécifiques de prise en charge des NVPO***

Les coûts calculés dans cette étude pharmaco-économique ne comprennent que les coûts directs médicaux. Ils ne tiennent pas compte de la part des charges indirectes de l'établissement qui varieraient lors de l'introduction de ce nouveau schéma thérapeutique. Pour mieux évaluer l'impact budgétaire de mise en place de cet algorithme, ces éléments



doivent être introduits dans le calcul, définissant le coût spécifique de la prise en charge<sup>41</sup> des NVPO. Ce coût spécifique représente un moyen d'estimer les coûts réels d'introduction d'un nouveau schéma thérapeutique sur l'ensemble de l'établissement et son coût d'opportunité [90]<sup>42</sup>.

Les coûts directs<sup>43</sup> de la prise en charge médicamenteux et non médicamenteux comprennent les prix d'achat des médicaments, le matériel et le temps médical consommé par l'ensemble de la prise en charge (prophylactique et curative qu'elle soit médicamenteuse ou non médicamenteuse).

Les charges indirectes variables représentent les charges indirectes participant à cette prise en charge. Dans le cadre de la prise en charge des NVPO, deux types de charges variables indirectes peuvent être identifiées. Les charges variables indirectes pharmaceutiques permettent d'estimer le coût d'achat réel des médicaments anti-émétiques en utilisant une autre référence que le prix d'achat marché (les dépenses de structure liées à la gestion des produits pharmaceutiques de leur acquisition à leur distribution peuvent être importantes). Le second type de charges est représenté par la part de charges variables indirectes de l'établissement consommées par les services.

Ces charges peuvent être calculées individuellement en utilisant la méthode de l'affectation globale ou méthode des coefficients [86]. Dans cette méthode, les charges variables indirectes sont réparties sur plusieurs éléments à partir d'un facteur d'imputation ou clef. La clef choisie dépend de la part des charges variables indirectes que l'on souhaite estimer. Dans le cas des charges variables indirectes pharmaceutiques, le coefficient a été appliqué à la somme des dépenses pharmaceutiques de chaque type de prise en charge (somme des coûts des médicaments et des dispositifs médicaux nécessaires à l'administration). Dans le cas des charges indirectes variables de l'établissement, le coefficient s'applique au coût direct de chaque type de prise en charge.

Pour les charges variables indirectes pharmaceutiques, le calcul de ce coefficient s'est fait en déterminant les ressources consommées par le pôle pharmacie dans le cadre de la gestion du circuit du médicament et du dispositif médical stérile (les charges concernant les préparations, les rétrocessions et la stérilisation ont été exclues). Ce coefficient est le résultat de la division de la totalité de ces charges par le montant total du budget médicament et DMS 2006 sur le CHU (annexe 6). L'ensemble des charges considérées pour cette activité comprend :

---

<sup>41</sup> Le coût spécifique de la prise en charge est composé des coûts directs de la prise en charge et des charges indirectes variables de cette prise en charge.

<sup>42</sup> Le coût d'opportunité correspond à « la valeur de ce que l'on a pas pu faire en faisant ce que l'on fait »

<sup>43</sup> Les coûts directs recouvrent toutes les charges financières qui découlent directement de l'action thérapeutique que ces charges correspondent à des dépenses médicales ou annexes

- La part des charges fixes de l'établissement utilisées pour faire fonctionner l'activité. Pour le calculer, la méthode du coût total a été utilisée. Les dépenses totales de l'établissement sont réparties selon une unité d'œuvre : l'unité de surface (m<sup>2</sup>). A partir de la surface totale de l'établissement (550 000 m<sup>2</sup>, sources issues du contrôle de gestion de l'établissement), un coût au mètre carré a été déterminé pour chaque catégorie de charges. Ce coût est affecté à chaque type de charge en fonction de la surface de la pharmacie, estimée sur site, tenant compte de toutes les surfaces dédiées aux médicaments et aux DMS (site de Purpan, site de Ranguetil, site de l'Hôtel Dieu, antenne de Bastard, antenne de Casselardit). La somme des montants calculés pour chaque type de charges nous a permis d'estimer le montant total de ces charges fixes pour l'année 2006.

- Les charges en personnel concernent tous les ETP affectés à ces fonctions. Le nombre d'ETP est multiplié par le nombre moyen d'heure annuelle (1575) et par le taux agent moyen horaire brut pour chaque catégorie (ces données sont issues du rapport d'activité de la pharmacie 2005).

- Les charges en matériel comprennent le coût d'acquisition de l'ensemble des stockeurs amortis sur 5 ans, le coût de maintenance, leurs consommables et les charges informatiques (ensemble des coûts de maintenance pour l'ensemble des postes recensés pour ces sites et consommable informatique). Le total des charges calculé à l'annexe 6 est de 7 690 832 € pour un budget médicament et DMS de 60 207 849 € pour l'année 2006. Ces charges représentent ainsi 13 % du budget, ce qui détermine un coefficient s'appliquant à la dépense pharmaceutique de chaque prise en charge (0,13).

Pour la partie concernant les charges variables indirectes de l'établissement consommées par les services, le coefficient retenu a été fixé à partir des données du contrôle de gestion (0,27). Ainsi, l'application de ce coefficient au coût direct de chaque type de prise en charge par patient permet d'établir le montant de ces charges variables indirectes.

Le montant de l'ensemble de ces charges variables indirectes est ajouté au coût direct de chaque type de prise en charge pour obtenir le coût spécifique de prise en charge médicamenteuse et non médicamenteuse des NVPO.

### ***6.5.2. Calcul de l'impact budgétaire***

A partir des données de coût de prise en charge et du coût de évènement évité, nous avons estimé un coût annuel prévisionnel lié à la mise en place de l'algorithme à partir du nombre d'opérés en 2006.

Nous avons ensuite évalué le coût annuel des évènements évités grâce à l'application de l'algorithme. Cette évaluation s'est fait en deux temps. Dans un premier temps, le calcul a été

réalisé après intégration des coûts directs de la prise en charge à partir des données de la modélisation. Dans un second temps, une autre modélisation a été réalisée à partir des coûts spécifiques et les résultats de l'impact budgétaire ont été comparés

# RESULTATS

## 1. Caractéristiques de la population

Pour la première phase, le recueil s'est fait à partir de 115 patients, parmi lesquels ont été exclus 24 patients (dix patients opérés en chirurgie ambulatoire, six admis en réanimation après l'intervention et 8 interventions annulées. L'analyse a donc porté sur 91 patients.

Lors de la seconde phase, 117 patients avaient été opérés. 97 patients ont été inclus puisque 22 patients ne répondaient pas aux critères d'inclusion (neuf chirurgies ambulatoires, deux patients intubés, cinq chirurgies annulées et cinq patients sortis au cours des 24 premières heures post opératoires). Un patient non communiquant a été exclu du total.

### 1.1. Caractéristiques des patients

Une représentation graphique de la distribution de l'effectif des patients par service (n=187 individus, soit la représentation des deux phases) a été réalisée (figure 6).

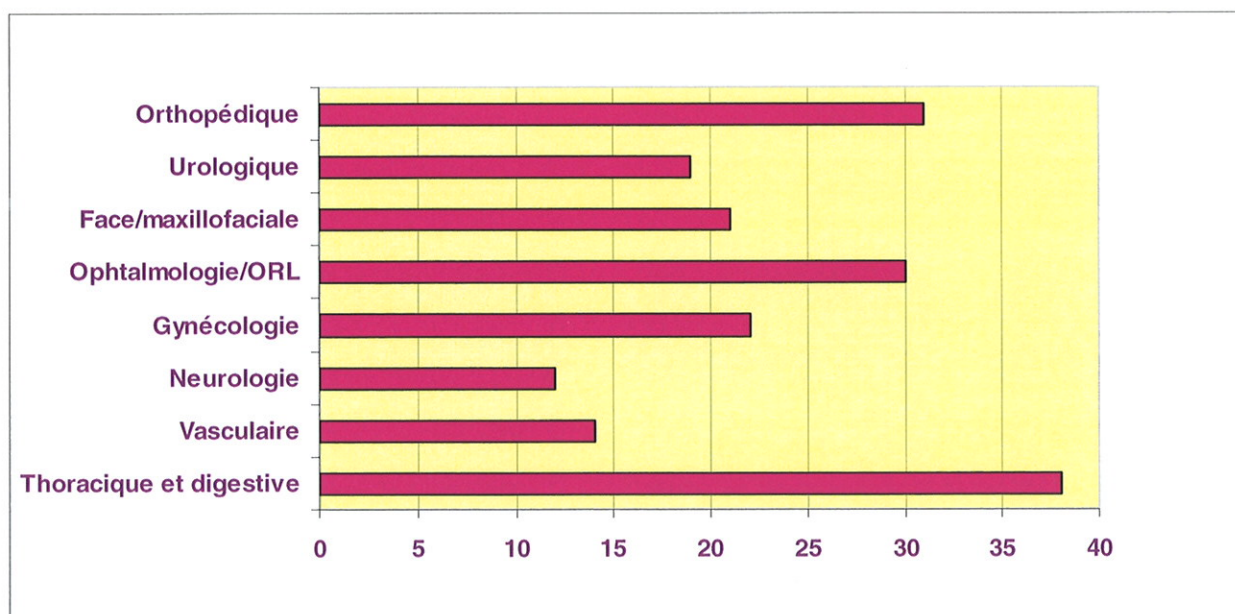


Figure 6 : nombre de patients par service

Une analyse complémentaire comparant la répartition des patients en fonction des six catégories de chirurgies définies<sup>44</sup>, n'a pas permis de mettre en évidence de différence statistiquement significative entre les deux phases (test du Khi 2 pour un risque de première espèce égal à 0,05). Les caractéristiques des patients de chaque phase ont ensuite été comparées (tableau II).

<sup>44</sup> Chirurgie de la tête et du cou, chirurgie abdo-gynécologique, chirurgie des membres, chirurgie coelioscopique, chirurgie obstétricale, chirurgie mammaire et thoracique (cf.méthodologie).

**Tableau II : Caractéristiques des patients pour les deux phases de l'étude**

	PHASE I (Novembre 2006) N (%)	PHASE II (Juin 2007) N (%)	Valeur de p entre la phase I & II	ECHANTILLON TOTAL N (%)
Nombre de patients	91	96	0,15**	187
Age (+/- SD) en année	54,9 (19,9)	45,5 (25,2)	0,30*	52,9 (20,5)
Sexe (femme)	49 (54 %)	43 (45 %)	0,22**	92 (49%)
IMC (+/- SD)	25,2 (4,7)	24,9 (7,8)	0,37*	25,1 (4,6)
Durée de séjour (+/- SD) en jours	9,3 (12,8)	7,5 (7,8)	0,64*	8,3 (10,3)
ASA (moyenne)	1,7 (0,8)	1,8 (0,7)	0,53*	1,77 (0,8)
Durée d'anesthésie (+/- SD) en min	133,2 (103,2)	150,1 (99,3)	0,14*	141,8 (101,3)
Durée de séjour en SSPI	117,1 (69,4)	110,8 (65,9)	0,22*	114,5 (67,2)
Durée de Chirurgie > 60 min	47 (57 %)	50 (53%)	0,95**	85 (45%)
Patients non fumeurs	64 (70%)	66 (69 %)	0,81**	130 (70%)
Patients n'ayant jamais fumé	32 (33 %)	44 (46 %)	0,13**	76 (40%)
Antécédents de mal des transports	30 (34 %)	28 (29 %)	0,51**	58 (31%)
Patients sous anesthésie générale (AG)	76 (83 %)	79 (82 %)	0,91**	155 (82%)
Patient sous anesthésie loco-régionale (ALR)	12 (13 %)	17 (18 %)	0,39**	29 (15%)
Patients sous anesthésie loco-régionale + AG	9 (10 %)	9 (9%)	0,90**	18 (10%)
Patients exposés aux halogénés	59 (65 %)	65 (68 %)	0,67**	124 (66%)
Patients exposés au protoxyde d'oxygène	52 (57 %)	67 (70%)	0,07**	119 (63%)
Patients ayant reçu de la morphine	33 (36 %)	35 (36 %)	0,97**	68 (36%)
Patients traités par morphine & EVA > 4	20 (21 %)	16 (16%)	0,35**	57 (30%)
Patient exposé aux AINS	36 (40 %)	50 (52 %)	0,09**	86 (46%)
Patients exposés à un médicament émettant durant son séjour (Tramadol, Acupan, Nalbuphine)	59 (65 %)	56 (58 %)	0,36**	115 (61 %)

\* Test non paramétrique de comparaison des moyennes (Wilcoxon)

\*\* Test du Khi 2

L'analyse des échantillons des deux phases ne fait pas apparaître de différence significative sur les paramètres individuels (sexe, age, IMC), chirurgicaux (durée d'intervention, type de chirurgie) ou anesthésiques (type d'anesthésie, usage des halogénés et du protoxyde d'azote).

Les seuls changements impliquent les AINS en peropératoire<sup>45</sup> (p=0,049) et les chirurgies émétisantes<sup>46</sup> (p=0,03) qui ont été plus fréquents dans la deuxième phase. Les items sur la douleur ne diffèrent pas (EVA, fréquence de patients ayant éprouvé de la douleur). La comparaison des échantillons fusionnés (phase I + phase II), stratifiée sur le sexe ne met pas en évidence de différences significatives sur une des variables de l'étude. A partir des résultats des tests statistiques, ces deux échantillons peuvent être considérés comme homogènes.

## 2. Facteurs associés aux NVPO

Dans le cadre de la phase I, une analyse bivariée a été réalisée. Elle compare pour chaque caractéristique, la survenue éventuelle d'un évènement (nausées, efforts de vomissement ou vomissement durant le séjour). Les résultats statistiquement significatifs sont décrits dans le tableau III.

**Tableau III : variables associées à la survenue d'un évènement durant le séjour pour la phase I**

	AVEC EVENEMENT N=33 (%)	SANS EVENEMENT N=56 (%)	VALEUR DE p
Sexe (femme)	22 (69%)	27 (48%)	0,04**
Patients fumeurs	14 (42%)	13 (78%)	0,04**
Patients n'ayant jamais fumé	13 (39%)	19 (33%)	0,05**
Antécédents de mal des transports	16 (50%)	14 (25%)	0,014**
Patients exposés aux halogénés	26 (78%)	31 (55%)	0,03**
Patients exposés à un médicament émétisant durant son séjour	30 (90%)	38 (65%)	0,007**

\*\* Test du Khi 2

Un ajustement des Odds Ratios a été réalisé sur l'ensemble de ces variables. Quatre facteurs ont un impact particulier dans notre échantillon (annexe Ib):

- Les antécédents de NVPO ou de mal des transports : OR = 6,9 [2,04 – 23,4],
- Le statut de non fumeur OR= 2,7 [1,06–6,92],
- L'exposition per opératoire aux halogénés : OR=4,04 [1,15–14,13],
- L'exposition post opératoire à certains médicaments émétisants (tramadol, nalbuphine, néfopam) : OR=3,57 [1,02-10,3],

NB : Ces facteurs ont été intégrés au score, afin l'adapter au profil du risque de survenue d'évènement dans notre établissement. Les qualités discriminantes de ce score ont été évaluées (annexe 1, résumé 1a). Le score obtenu a été diffusé (annexe 3).

<sup>45</sup> Il n'y a pas de différence pour l'exposition aux AINS durant le séjour

<sup>46</sup> Chirurgie ophtalmologique, chirurgie otologique, chirurgie mammaire majeure, chirurgie de la face et du cou, Neuro-chirurgie intra-crânienne, chirurgie laparoscopique et chirurgie laparotomique.

### 3. Prévalence des NVPO

Les résultats de prévalence des différents types d'évènements durant le séjour sont présentés dans le tableau IV.

Tableau IV: Prévalence des évènements dans les deux phases

	PHASE I N (%)	PHASE II N (%)	VALEUR de p
<b>Nombre total de patients</b>	<b>91</b>	<b>96</b>	
NVPO	32 (36%)	24(25%)	0,09**
Nausées	30 (33%)	25 (26%)	0,17**
Efforts de vomissement ou vomissements	18 (20%)	13 (14%)	0,25**
Vomissements	12 (16%)	11 (11%)	0,45**
Evènements en sspi	12 (13%)	11 (12%)	0,89**
Evènements dans le service	27 (30%)	19 (25%)	0,052**

\*\* Test du Khi 2

Lors de la première phase, la prévalence était de 36 % (32/91). Ces évènements ont été plus nombreux dans les services (27/91) qu'en SSPI (12/91) pour une valeur de p de 0,008 (test du Khi 2). Le groupe des femmes présente davantage de nausées tardives (p=0,02). Les résultats de cette première phase montre un niveau de prévalence des NVPO relativement élevé, d'autant qu'il y a une proportion non négligeable d'anesthésies loco-régionale (23 %) [15] et d'interventions émetisantes (37 % de l'effectif de la phase I).

La prévalence des évènements a diminué de 30 % dans la phase II, mais cette diminution est non significative (p=0,13) et ceci quelque soit le type d'évènements (nausées ou vomissement ou efforts de vomissement, dans le service ou en SSPI). La prévalence des évènements dans les services (NVPO tardifs) est supérieure à celle survenue en SSPI (NVPO précoces).

### 4. Modalités de prise en charge des NVPO

#### 4.1. Description des stratégies utilisées

Après quatre mois de diffusion, nous avons comparé la prise en charge entre les deux phases (tableau V).

Tableau V : Fréquence du traitement prophylactique et curatif

	PHASE I N= 91 (%)	PHASE II N= 96 (%)	VALEUR de p
Patients ayant reçu une prophylaxie	7 (8 %)	25 (26%)	0,0008**
Patients ayant reçu un traitement curatif durant son séjour	23 (25%)	16 (9%)	0,14 **
Patients ayant reçu un traitement curatif en SSPI	14 (15%)	10 (10%)	0,31**
Patients ayant reçu un traitement curatif dans le service	14 (15%)	12 (13%)	0,56 **

\*\* Test du Khi 2

La prophylaxie observée dans la phase I est insuffisante (8 %) au regard du niveau de risque potentiel des patients. Selon les données d'Apfel [21], 53 % (49/91) des patients de la phase I

avaient une probabilité supérieure à 0,4 d'avoir des NVPO et auraient nécessité un traitement préventif. Les patients qui ont reçu la prophylaxie, n'ont pas eu de NVPO.

Le taux de prophylaxie a augmenté de manière significative ( $p=0,0008$ ). Parmi les patients traités en prophylaxie dans la seconde phase, 24 % (6/25) ont reçu une monothérapie et 76% (19/25) : une bithérapie. Par conséquent, le niveau de biprophylaxie a augmenté significativement ( $p=0,03$ ) par rapport à la phase I. Ces patients ont reçu de l'ondansétron (50 %, soit 13/26), de la dexaméthasone (20 %, soit 5/26) et du dropéridol (23 %, soit 6/26). Le tableau VI décrit les modalités de prise en charge prophylactique et leur impact sur la prévalence des NVPO.

**Tableau VI : Modalités de prise en charge prophylactique et survenue d'évènement\* (données observées dans la phase II)**

<b>PHASE II</b> <b>N= 96</b>	<b>EVENEMENT</b> <b>N=26</b>	<b>ABSENCE</b> <b>D'EVENEMENT</b> <b>N= 71</b>	<b>VALEUR</b> <b>DE p</b>
<b>Patients ayant reçu une prophylaxie</b>	9 (36%)	17 (24 %)	0,25**
Prophylaxie avec un anti-émétique	2 (8%)	4 (6%)	0,72***
Prophylaxie avec deux anti-émétiques	7 (28 %)	12 (17%)	0,28**
<b>Ondansétron</b>	5 (19%)	8 (11%)	0,32**
<b>Dexaméthasone</b>	2 (8%)	3 (4 %)	0,5***
<b>Dropéridol</b>	2 (8 %)	4 (6 %)	0,7***

\* On entend par évènement, tout épisode de nausées, d'effort de vomissement ou de vomissements

\*\* Test du Khi 2

\*\*\* Test exact de Fisher (effectif < 5)

Parmi les médicaments utilisés en prophylaxie, aucun n'a montré une différence significative sur la survenue des évènements que ce soit en SSPI ou à H24 (tableau VII).

**Tableau VII : traitements prophylactiques administrés dans la phase II**

<b>PROPHYLAXIE DE LA PHASE II</b>	<b>EVENEMENT</b> <b>N (%)</b>	<b>ABSENCE</b> <b>EVENEMENT</b> <b>N (%)</b>	<b>VALEUR</b> <b>DE p*</b>
<b>Ondansétron en prophylaxie (évènement)</b>	5/13 (38%)	3/12 (25%)	0,67
<b>Dropéridol en prophylaxie (évènement)</b>	2/6 (33%)	6/19 (32%)	1
<b>dexaméthasone en prophylaxie (évènement)</b>	0	8/23 (14%)	1
<b>Ondansétron en prophylaxie (évènement en sspi)</b>	0	3/13(23%)	0,22
<b>Dropéridol en prophylaxie (évènement en sspi)</b>	0/6	3/19 (16%)	0,55
<b>dexaméthasone en prophylaxie (évènement en sspi)</b>	0/2	3/23 (13%)	1
<b>Ondansétron en prophylaxie (évènement dans le service)</b>	4/13 (31%)	3/12 (25%)	1
<b>Dropéridol en prophylaxie (évènement dans le service)</b>	2/6 (33%)	5/19 (26%)	1
<b>Dexaméthasone en prophylaxie (évènement dans le service)</b>	0/2	7/23 (30%)	1

\*test du Khi 2

Pour le traitement curatif, la majorité des 23 patients traités au moins une fois durant leur séjour ont reçu de l'ondansétron (18), du dropéridol (3), de la dexaméthasone (2) et du métoclopramide (1).



## **4.2. Conformité à l'algorithme**

Après quatre mois de diffusion de l'algorithme, la fréquence de la prophylaxie (26 %) a augmenté significativement ( $p=0,008$ ). Néanmoins, l'association entre la variable « évènement » et la variable « prophylaxie » n'est pas statistiquement significative ( $p=0,26$ ) pour la phase II. La fréquence du traitement prophylactique dans la phase II est inférieure au niveau calculé à partir du score de risque (91 % de patients traités). Parmi les patients du groupe B, 56 % devaient être traités par de la dexaméthasone. En réalité, seuls 2 patients sur les 26 traités en prophylaxie en ont reçus. Treize patients sur 24 ont été traités par ondansétron et 6/24 par dropéridol. La prophylaxie appliquée ne correspond donc pas à celle prévue par l'algorithme. Aucune association significative n'a été mise en évidence entre l'administration d'un médicament en prophylaxie et la survenue des évènements (tableau VII). La prophylaxie n'a donc pas eu d'effet statistiquement significatif sur la fréquence des évènements dans cette phase et elle n'a finalement concerné que 30 % (25/79) de la population qu'il était prévu de traiter.

Les modalités de prise en charge prophylactique (application stricte du protocole) ont été effectives pour 18/96 (18%) des patients et 3/79 (4%) patients ont reçu le traitement prophylactique prévu. Aucun patient n'a été traité selon les modalités de prise en charge curative définies dans l'algorithme (annexe 3).

## ***5. Résultats de l'évaluation pharmaco-économique***

### **5.1. Coûts directs de prise en charge par patient (annexe 5)**

#### ***5.1.1. Coûts directs de la prise en charge médicamenteuse par patient et par médicament***

Le coût direct de la prise en charge médicamenteuse des patients peut être calculé à partir du coût des différents éléments entrant en compte dans cette prise en charge (médicaments anti-émétiques, DMS, temps humain présentés en détail dans l'annexe 5). Le tableau VIII présente le détail des coûts directs de prise en charge par anti-émétiques utilisés en prophylaxie et par patient.

**Tableau VIII : coûts directs de prise en charge médicamenteuse prophylactique par patient et par médicament administré en IVL**

	<b>Droleptan® dropéridol</b>	<b>Zophren® ondansétron</b>	<b>Dexamethasone®</b>
Prix d'achat du produit	2,65	1,87	1,21
Seringue 3 pièces	0,13	0,13	0,13
Aiguille	0,0123	0,0123	0,0123
Ampoule de sérum physiologique/G5	0,11	0,11	0,11
<b>Sous total 1 dépenses pharmaceutiques</b>	<b>2,90 €</b>	<b>2,12 €</b>	<b>1,46 €</b>
Préparation par l'infirmière	0,92	0,92	0,92
Administration du médicament	0,92	0,92	0,92
Prescription par le médecin	1,098	1,098	1,098
<b>Sous total 2 : charges en personnel</b>	<b>2,94 €</b>	<b>2,94 €</b>	<b>2,94 €</b>
<b>Total</b>	<b>5,84 €</b>	<b>5,06 €</b>	<b>4,4 €</b>

A partir de ce tableau, il est possible de définir le coût direct par patient traité en prophylaxie par dropéridol (5,84 €), par ondansétron (5,06 €), par dexaméthasone (4,4 €). Le tableau IX expose le coût direct de prise en charge médicamenteuse curative par patient et par médicament administré.

**Tableau IX : coût direct de prise en charge médicamenteuse curative par patient et par médicament administré en perfusion**

	<b>Droleptan® dropéridol</b>	<b>Primpéran® métoclopramide</b>	<b>Zophren® ondansétron</b>	<b>Dexamethasone</b>
Prix d'achat du produit	2,65	0,07	1,87	1,21
Prix d'achat du perfuseur	0,3	0,3	0,3	0,3
Prix d'achat du cathéter court	0,35	0,35	0,35	0,35
Prix d'achat de la poche de sérum physiologique/G5	0,56	0,56	0,56	0,56
<b>Sous total 1 : dépenses pharmaceutiques</b>	<b>3,86</b>	<b>1,28</b>	<b>3,08</b>	<b>2,42</b>
Préparation par l'infirmière	0,88	0,88	0,88	0,88
Administration du médicament	1,84	1,84	1,84	1,84
Prescription par le médecin	1,098	1,098	1,098	1,098
<b>Sous total 2 : charges en personnel</b>	<b>3,82</b>	<b>3,82</b>	<b>3,82</b>	<b>3,82</b>
<b>Total</b>	<b>7,68 €</b>	<b>5,1 €</b>	<b>6,9 €</b>	<b>6,25</b>

Le coût par patient du traitement curatif est de 7,68 € pour le dropéridol, de 5,1 € pour le métoclopramide, de 6,9 € pour l'ondansétron et de 6,25 € pour la dexaméthasone. L'ensemble de ces coûts directs va être intégré à la base de données de l'étude pour définir le coût total de la prise en charge médicamenteuse prophylactique et curative.

### **5.1.2. Coûts directs de la prise en charge prophylactique médicamenteuse par patient pour chaque bras de l'algorithme**

Les coûts directs des anti-émétiques vont être sommés pour définir le coût direct de prise en charge médicamenteuse pour chaque bras de l'algorithme :

- Le bras A : 0 € (pas de traitement)
- Le bras B (dexaméthasone) : 4,4 €
- Le bras C (dexaméthasone + ondansétron) : 9,46 € (4,4 + 5,06)
- Le bras D (dexaméthasone + ondansétron + dropéridol) : 15,3 € (4,4 + 5,06+5,84)

### **5.1.3. Coût direct de la prise en charge curative non médicamenteuse par patient**

A partir du détail des coûts de l'annexe 5, le coût direct de la prise en charge non médicamenteuse d'une nausée ou d'un effort de vomissement par patient est de 5,26 € euros.

A partir des trois hypothèses de gravité définies, trois coûts ont été calculés. Le coût direct de prise en charge non médicamenteuse d'un vomissement léger est de 9,07 €, celui d'un vomissement modéré est de 17,46 € et celui d'un vomissement sévère est de 31 €. La moyenne de ces coûts va donner le coût direct moyen de prise en charge curative non médicamenteuse d'un vomissement par patient, soit 19,17 € (calcul réalisé à partir des tableaux de coûts pour les vomissements présentés en annexe 5).

### **5.1.4. Coûts de la prise en charge des NVPO observés dans l'étude**

Les coûts présentés ont été intégrés aux données de l'étude afin de déterminer quels avaient été les coûts totaux observés de prise en charge des NVPO (tableau X).

**Tableau X : Coûts totaux observés de prise en charge des NVPO dans chaque phase (euros 2006)**

	<i>Phase I</i>	<i>Phase II</i>
<i>Coût total de la prise en charge prophylactique pour l'ensemble des patients de chaque phase</i>	33,6 €	136,4 €
<i>Coût total de la prise en charge curative médicamenteuse pour l'ensemble des patients de chaque phase</i>	144,1 €	118 €
<i>Coûts total de la prise en charge curative non médicamenteuse des évènements survenus pour l'ensemble des patients de chaque phase</i>	372,1 €	357,8 €

L'ensemble de ces données nous a permis d'estimer pour chaque phase le coût moyen par patient (tableau XI).

**Tableau XI : coût moyen de la prise en charge observée par patient (euros 2006)**

	<i>Phase I</i>	<i>Phase II</i>	<i>Valeur de p</i>
<i>Coût moyen observé par patient de la prophylaxie</i>	0,37	1,42	0,00031
<i>Coût moyen observé par patient de la prise en charge médicamenteuse curative</i>	1,64	1,26	0,07
<i>Coût moyen observé par patient de la prise en charge non médicamenteuse curative</i>	4,08	3,72	0,21

Le coût moyen de prise en charge observé par patient de l'étude est significativement plus important dans la phase II

### **5.1.5. Coûts de la prise en charge des NVPO par patient obtenus à partir de la modélisation réalisée à l'aide du logiciel TreeAge**

#### **5.1.5.1. Algorithme**

Les différents coûts calculés sont reportés sur les branches de l'arbre de décision (figure 7). Le coût indiqué au niveau des nœuds terminaux (rouge) représente la somme des coûts de chacune des options, soit le coût total de prise en charge des NVPO. Par exemple, le premier nœud terminal (17,2 €) correspond au coût direct de prise en charge d'un patient dans le bras A (pas de traitement donc pas de coût de prise en charge prophylactique), qui aurait vomi (somme des coûts de la prise en charge curative médicamenteuse et non médicamenteuse).

Quelques précisions doivent être ajoutées. Le coût du traitement médicamenteux curatif correspond à ce qui est prévu par l'algorithme. Les patients inclus dans les bras A, B, D doivent être traités par ondansétron, alors que celui du bras C doit recevoir du dropéridol en cas de survenue d'évènement (cf. annexe 3). Du fait que les données d'efficacité théorique ne permettent pas de déterminer spécifiquement le type d'évènement qui sera pris en charge (nausées ou vomissements). Nous avons calculé un coût moyen pondéré de prise en charge curative non médicamenteuse.

La pondération a été réalisée en considérant que le poids du coût des vomissements ou des nausées dans le coût moyen de prise en charge de l'évènement par patient était fonction du nombre de patients ayant présenté un vomissement et une nausée ou effort de vomissement dans la phase I.

$$\text{Moyenne pondérée} = \frac{\sum W_i N_i}{W_i}$$

$W_i$  : poids affecté à la valeur

$N_i$  : valeur

12 patients ont présentés des vomissements dans la phase I :  $19,17 \times 12 = 230,4$

21 patients ont présentés des nausées dans la phase I :  $5,26 \times 20 = 105,2$

Coût moyen pondéré de l'évènement :  $(105,2 + 230,4)/32 = 10,31$  € par patient

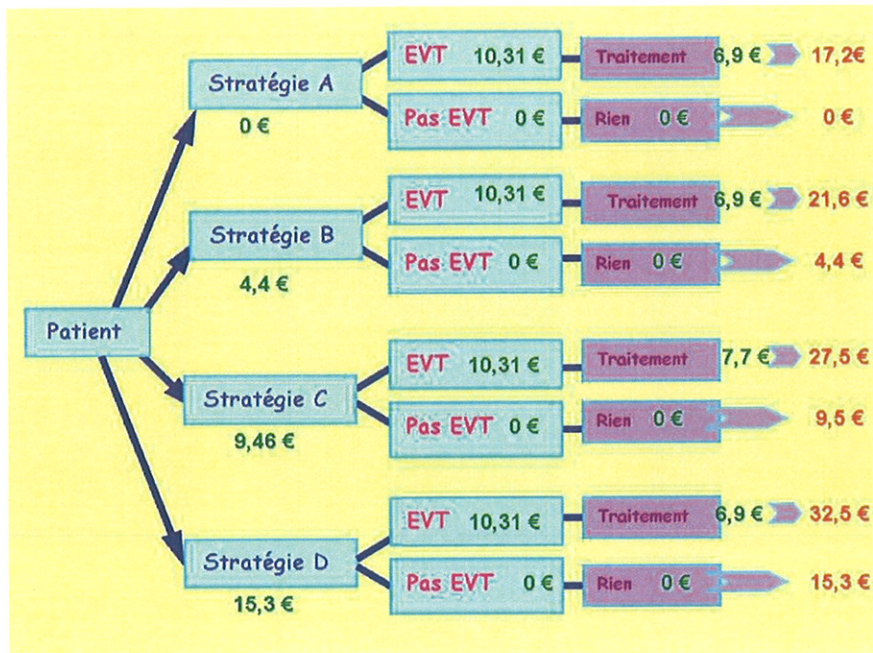


Figure 7 : application des coûts de prise en charge des nausées et les efforts de vomissements

### 5.1.5.2. Prophylaxie non ciblée

Pour la prophylaxie non ciblée, il y a moins de nœuds aléatoires différents. A partir des données présentées dans le tableau XI et XII, plusieurs coûts ont été définis :

- Le coût moyen de prise en charge prophylactique médicamenteuse par patient traité : 4,18 €
- Le coût moyen de prise en charge curative médicamenteuse par patient traité : 6,26 €
- Le coût moyen de prise en charge curative non médicamenteuse par patient traité : 11,62€

### 5.1.6. Coût spécifiques de prise en charge des NVPO

L'intégration des charges variables indirectes dans le calcul des coûts a été réalisée. Le coefficient appliqué pour la dépense pharmaceutique totale est de 0,13. Le coût total pharmaceutique a donc été multiplié par 1,13. Pour ce qui concerne les charges variables indirectes communes, le coût total de chaque type de prise en charge a été multiplié par 1,27. Le détail du calcul de chaque coût peut être retrouvé dans l'annexe 6.

## 5.2. Analyses coût-efficacité

### 5.2.1. Evaluation du RCED observé entre les phases I et II de l'étude

La diffusion de l'algorithme a abouti à une augmentation significative de la prophylaxie et une diminution non significative de 30 % de la prévalence des NVPO. A partir des résultats

du tableau XII, le différentiel de coût par patient sans NVPO ou coût de l'événement évité a été évalué par le calcul du RCED

**Tableau XII : coût moyen observé de la prise en charge par patient (euros 2006)**

	<i>Phase I</i>	<i>Phase II</i>
<i>Coût moyen observé par patient de la prophylaxie</i>	0,37	1,42
<i>Coût moyen observé par patient de la prise en charge médicamenteuse curative</i>	1,64	1,26
<i>Coût moyen observé par patient de la prise en charge non médicamenteuse curative</i>	4,08	3,72

- Le différentiel de coût correspond au coût total de la prise en charge par patient après diffusion des recommandations moins le coût total de la prise en charge par patient avant intervention
- Le différentiel d'efficacité est représenté par le nombre d'évènements évités, soit 7 évènements évités (32 évènements dans la phase I – 25 évènements survenus dans la phase II)

$$\mathbf{RCED = \frac{(1,42 + 1,26 + 3,72) - (0,37 + 1,64 + 4,08)}{32 - 25}}$$

$$32 - 25$$

RCED = 0,29 euros pour 7 patients sans NVPO,

= > soit un coût moyen de 0,04 euros pour chaque évènement évité

### ***5.2.2. Modélisation coût efficacité combinant les données de l'étude et les données d'efficacité théoriques de l'algorithme.***

#### *5.2.2.1. Présentation générale*

Le ratio C/E de la prophylaxie préconisée par notre algorithme a été comparé à celui de la prophylaxie pratiquée dans notre établissement avant l'expérimentation (résultats épidémiologiques de la phase I).

### 5.2.2.2. Modélisation C/E intégrant les coûts directs de prise en charge

Cet arbre de décision (figure 8<sup>47</sup>) représente le résultat du calcul des ratios C/E moyens pour chaque stratégie sous forme de vignettes. Ces ratios représentent l'espérance d'efficacité sur l'espérance de coût.

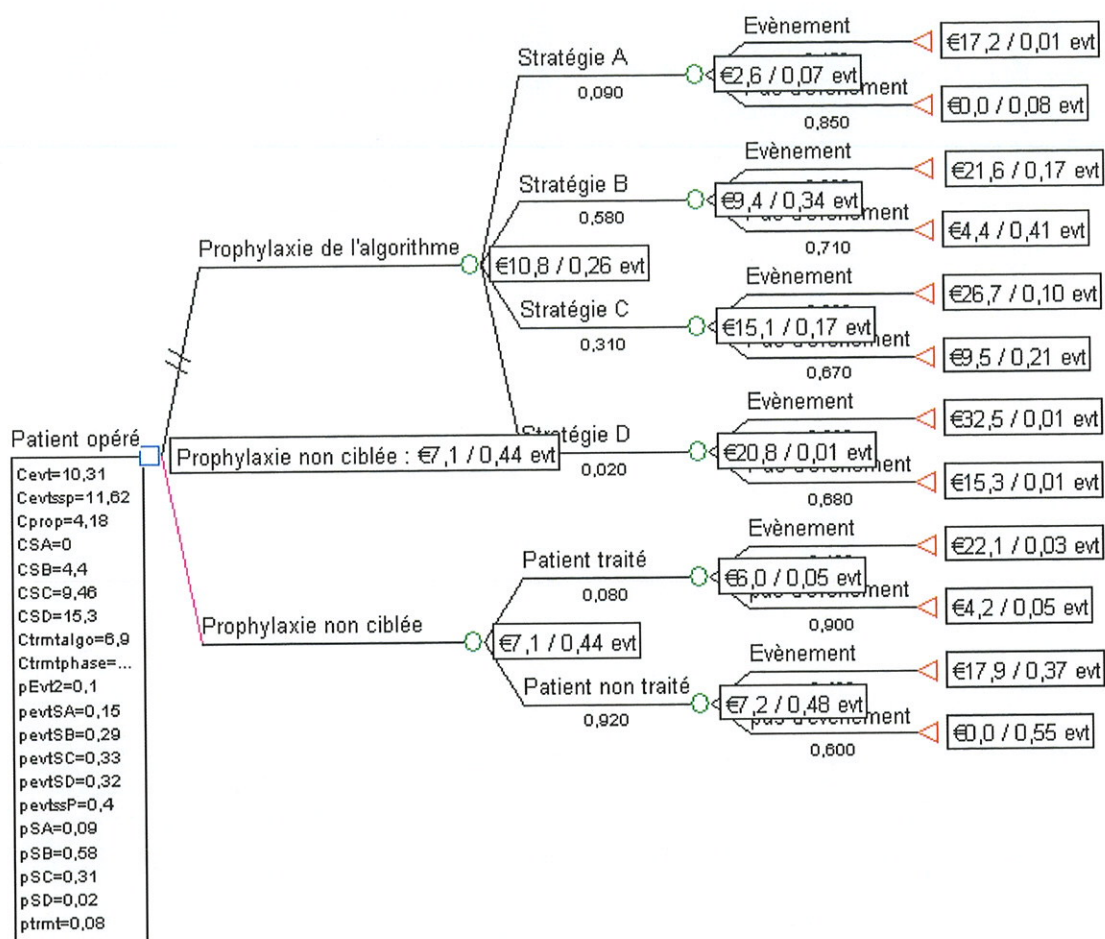


Figure 8 : arbre de décision comparant l'algorithme à la prophylaxie non ciblée (phase I)

**Légende de la vignette probabilité et coût (figure 8):** Cevt= estimation du coût direct de la prise en charge curative non médicamenteuse par patient dans l'algorithme ; Cevtssp=coût moyen de prise en charge curative non médicamenteuse par patient calculé à partir des données de la phase I ; Cprop= coût direct de prise en charge prophylactique par patient pour la prophylaxie non ciblée ; Csa,b,c,d= coût direct de prise en charge prophylactique par patient pour chaque bras de l'algorithme ; Ctrmtalgo= coût direct de prise en charge curative médicamenteuse par patient dans le cas de l'algorithme ; Ctrmtphase= coût direct de prise en charge curative médicamenteuse par patient dans le cas de la prophylaxie non ciblée ; Ptrmt= probabilité d'être traité en prophylaxie dans le cas de la stratégie non ciblée ; Psa,b,c,d= probabilité d'être traité en prophylaxie dans les différents bras de l'algorithme en fonction du niveau de risque de la population cible ; PevtSa,b,c,d= probabilité d'avoir un évènement (NVPO) après avoir reçu la prophylaxie de l'algorithme ; PevtSsp= probabilité d'avoir un évènement (NVPO) si on n'a pas été traité par la prophylaxie non ciblée ; Pevt2= probabilité d'avoir un évènement (NVPO) si on a été traité par la prophylaxie non ciblée

Les probabilités d'efficacité et les coûts directs par patient sont saisis dans la partie gauche de l'arbre. Les codes qui commencent par C correspondent aux coûts alors que ceux qui

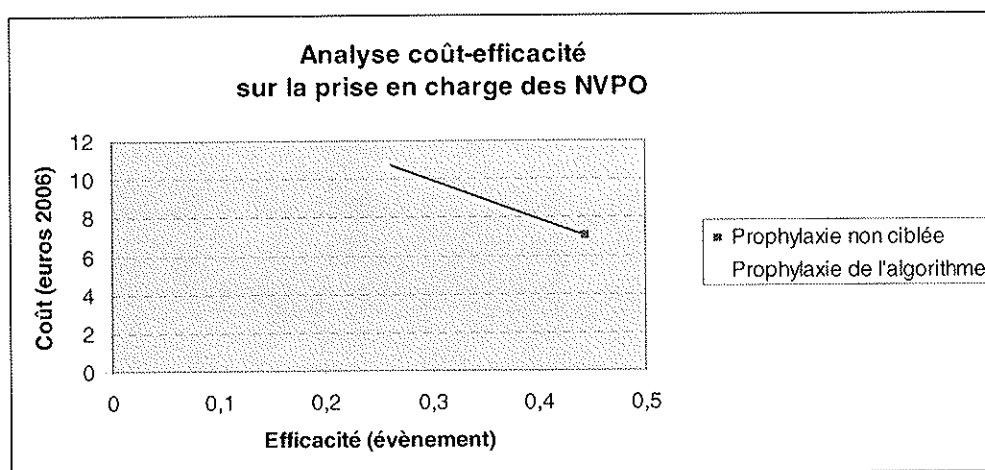
commencent par P, représentent les probabilités. Toutes les probabilités d'efficacité définissent la probabilité de survenue de l'évènement dans chacun des bras (NVPO).

La stratégie non ciblée représente le coût moyen par évènement (ratio coût-efficacité moyen =16,14 €) inférieur à celui de la stratégie proposée par l'algorithme (ratio coût-efficacité moyen=43,53 €). Le RCED de la prophylaxie proposée par l'algorithme est égal à 20 € par évènement évité (NVPO) (tableau XIII).

**Tableau XIII : Calcul du ratio coût-efficacité différentielle entre la prophylaxie de l'algorithme et la prophylaxie non ciblée**

Stratégie évaluée	Coût	Coût différentiel	Efficacité	Efficacité différentielle	Ratio C/E (RCED)
Prophylaxie non ciblée	€ 7,1		0,44 evt		
Prophylaxie de l'algorithme	€ 10,8	+ €3,7	0,26 evt	- 0,19 evt	20 €/evt

La stratégie proposée par l'algorithme est plus efficace mais plus cher. Le graphique ci-dessous illustre ce propos (figure 9). La ligne entre les deux points (positionnement du coût de chaque stratégie par rapport à son efficacité) représente la frontière du rapport coût efficacité. Toute stratégie se trouvant en dessous serait dominante (moins chère et plus efficace).



**Figure 9 : diagramme coût-efficacité entre deux stratégies de prise en charge des NVPO**

Une analyse de sensibilité faisant varier le coût de l'évènement du coût d'une nausée (5,26 €) au coût d'un vomissement sévère (31 €), estime pour chacun de ces coûts, l'évolution du coût par évènement évité (tableau XIV). A partir de ces données, nous constatons que le coût par nausée évitée est moins important.



**Tableau XIV : Evolution du RCED en fonction du coût de l'évènement**

Coût de l'évènement	Ratio C/E (RCED)
5,26 € (nausée ou effort de vomissement)	12 €/évènement évité
9,07 € (vomissement léger)	22 €/évènement évité
17,46 € (vomissement d'importance modérée)	32 €/évènement évité
31,00 € (vomissement sévère)	52 €/évènement évité

### **5.2.3. Impact budgétaire annuel**

#### *5.2.3.1. Impact budgétaire de la prise en charge des NVPO en 2006 (pratique courante, prophylaxie non ciblée) à partir des coûts directs*

La phase I correspond à une quasi absence de prise en charge des NVPO. A partir des données de cette phase, nous avons extrapolé les coûts de prise en charge en se basant sur le nombre total d'opérés 2006, soit 35408 (sources : chiffres clefs du CHU 2006<sup>48</sup>).

Si on considère que 8 % des patients ont été traités en prophylaxie, soit 2832 patients, le coût total annuel de cette prise en charge prophylactique a été de 11 837 € en 2006. D'après les données de coût de l'étude, le coût moyen de prise en charge non médicamenteuse d'un évènement par patient est de 11,62 € et celui du traitement curatif : 6,26 €, soit un coût moyen de prise en charge curative de 17,88 € par patient traité. Sachant que 36 % des patients opérés en 2006 ont eu potentiellement un évènement (12746), le coût de la prise en charge curative des NVPO peut être extrapolée à 227 898 € en 2006.

Le coût total de la prise en charge des NVPO a donc été de 239 735 € avec une prévalence de NVPO égale à 37%.

#### *5.2.3.2. Simulation du coût annuel de l'algorithme à partir des coûts directs*

Afin d'évaluer le coût annuel de l'application de notre algorithme à l'établissement, une projection des données de l'étude a été effectuée à partir des données de l'année 2006. L'ensemble des 35 408 séjours a été réparti dans les différents bras de l'algorithme (tableau XV)

<sup>48</sup> Site Internet du CHU de Toulouse

**Tableau XV : simulation du coût annuel de la prophylaxie de l'algorithme**

	Pourcentage de patient à traiter dans la phase I	Nombre potentiel de patient à traiter pour l'année 2006 (N=35 408)	Coût unitaire de chaque stratégie	Coût annuel potentiel
Stratégie A	9 %	3187	0 €	0 €
Stratégie B	58 %	20 537	4,4 €	89 570 €
Stratégie C	31 %	10 976	9,46 €	103 832 €
Stratégie D	2 %	708	15,3 €	10 832 €

Le coût annuel de la prise en charge médicamenteuse prophylactique ciblée serait de 204 234 €. Le nombre annuel de NVPO a été calculé pour chacun des bras à partir de l'effectif théorique de chaque bras et de l'efficacité théorique de l'algorithme (tableau XVI).

**Tableau XVI : simulation du nombre de patient présentant des NVPO après application de l'algorithme**

	Nombre potentiel de patient à traiter pour l'année 2006 (N=35 408)	Probabilité d'évènement pour chaque bras	Effectif théorique de patient présentant des NVPO
Stratégie A	3187	15 %	478
Stratégie B	20 537	29 %	5955
Stratégie C	10 976	33 %	3622
Stratégie D	708	32 %	226

Le nombre théorique d'évènements après application de l'algorithme serait de 10 281. Le coût de prise en charge curative de l'algorithme est de 17,2 € par patient traité, soit un coût de prise en charge curative potentiel annuel de traitement de 176 833 €. Le coût total annuel de la prise en charge des NVPO se situerait donc autour de à 381 067 €. Ce coût annuel représente un supplément de 141 332 € pour 32 221 patients traités en prophylaxie, soit dix fois le nombre de patients traités dans la première phase. Il est à mettre en regard du nombre de patients qui n'auraient pas de NVPO.

Le nombre de NVPO évité est 2465, (12 746 patients présentant des NVPO avec la prophylaxie non ciblée moins 10 281 avec l'algorithme), soit une efficacité moyenne de 20 % (NNT=5).

Si l'on raisonne en terme de coût-efficacité, le coût de la totalité des évènements évités n'est plus que de 49 300 € pour les 2465 évènements évités (RCED=20 €) ; Le surcoût par patient opéré est de 1,39 euros.

### 5.2.3.3. *Impact de la prise en charge des NVPO par l'algorithme sur les dépenses pharmaceutiques*

D'après les données de la pharmacie, les consommations 2006 d'antiémétiques pour le pôle anesthésie (exclusion de la réanimation, de l'hôpital des enfants, et des services d'obstétrique) se sont chiffrées à 9958 €. L'application de cet algorithme aurait un coût en médicament uniquement égal à 79 030 euros. Par conséquent, la dépense en médicament est multipliée par sept.

### 5.2.3.4. *Calcul de l'impact budgétaire à partir des coûts spécifiques*

Dans ce cadre d'une analyse de l'impact budgétaire pour l'établissement, il était intéressant d'agréger aux coûts médicaux directs de prise en charge : les charges variables indirectes<sup>49</sup> pour avoir une idée du retentissement économique global sur l'hôpital.

Pour le déterminer, des coûts spécifiques de prise en charge des NVPO ont été calculés en intégrant les charges variables indirectes (annexe 6). Ces différents coûts ont ensuite été intégrés dans la modélisation à la place des coûts directs<sup>50</sup>. Le RCED est de 31 € par évènement évité (au lieu de 20 €).

Le supplément de coût entraîné par l'application de l'algorithme se monte alors à 76 415 € soit 2,16 euros par patient opéré.

---

<sup>49</sup> Part des charges de structure et de gestion consommée par la prise en charge des NVPO

<sup>50</sup> Les coûts directs de prise en charge ont été remplacés par les coûts spécifiques dans la même modélisation que celle présentée figure 8.

## DISCUSSION

Sur un plan épidémiologique, nous avons montré que la prévalence des NVPO observée (avant et après diffusion de l'algorithme) était proche de celle retrouvée dans la littérature [10]. Les comparaisons aux données de la littérature sont cependant difficiles, puisque les résultats des différentes études sont très variables (20 à 80 %) aussi bien pour l'anesthésie générale [119], que pour l'anesthésie loco-régionale [15]. La fréquence des NVPO dans notre étude correspond à une prévalence puisque cette étude est transversale [115]. La prévalence observée avant la diffusion de l'algorithme est élevée (37 %) et les vomissements représentent environ 30 % des évènements survenus. La définition des NVPO varie selon les auteurs : pour certains, le terme NVPO est considéré comme une entité propre, alors que pour d'autres, il y a différenciation entre les types d'évènements (nausées, vomissements, efforts de vomissement) [15]. L'incidence des NVPO réfère soit, au nombre de patients ayant expérimenté des NVPO, soit au nombre d'évènements [15]. La cotation de la sévérité est aussi une source de confusion puisque certains utilisent des échelles et d'autres des catégories. La notion de NVPO précoces ou tardives n'est pas toujours bien différenciée.

La méthode de recueil des évènements par interrogation directe des patients a été utilisée dans cette étude. Elle est considérée comme la méthode de référence pour étudier les NVPO [6], puisqu'il a été estimé que le recueil à partir des dossiers infirmiers sous-estime les NVPO de l'ordre de 50 % [15]. De plus, il est peu probable que les patients se trompent sur le type d'évènement survenu ou qu'ils oublient des évènements, étant donné la pénibilité du symptôme et le temps séparant sa survenue et le recueil (24 h). Néanmoins, un problème peut se poser pour obtenir le nombre exact de vomissements survenus et pour les NVPO précoces dont le recueil est moins précis du fait du biais de mémorisation (14 % des patients n'ont pas été en mesure de donner de réponses sur le séjour en SSPI).

Les caractéristiques individuelles (sexe, âge, IMC, statut ASA, statut de non fumeur) des patients dans notre étude sont relativement similaires à celles d'autres études importantes sur les facteurs de risque des NVPO [21, 120]. Par exemple, dans l'étude sur la validation croisée du score simplifié d'Apfel, la population a en moyenne 52 ans, est composée à 43 % de femmes et de 71 % de non fumeurs, pour une durée d'intervention de 1h54 [21]. Des caractéristiques similaires sont trouvées pour l'étude de Junger [120]. En revanche, il est plus difficile de comparer strictement les chirurgies incluses puisque la catégorisation varie d'une étude à l'autre. Stadler a séparé la chirurgie stomatologique de la chirurgie abdominale dans

son étude [121] et Junger a créé une catégorie chirurgie générale [120]. La proportion d'ALR (en moyenne 25 % sur les deux phases) correspond à ce qui a pu être retrouvé dans la littérature (l'étude de Junger portant sur 27 000 patients comprenait 22 % d'ALR [120]) et dans la pratique en France avec une moyenne de 25 % en 1996 [15].

Pour limiter le biais de sélection, nous avons privilégié la méthodologie de l'étude transversale qui permettait d'inclure tous les patients opérés au CHU sur une journée. Les critères de non inclusion avaient concerné uniquement : la chirurgie ambulatoire parce qu'elle supposait une prise en charge quelque peu différente ; la pédiatrie puisque ces populations ne sont pas, en général étudiées conjointement. A partir de l'étude pilote, il avait été mis en évidence qu'une étude sur un jour suffisait pour recueillir le nombre de patients nécessaires à cette étude (90). L'exclusion des patients non répondants (patients intubés et patients ne pouvant pas répondre) peut poser problème pour le recueil de certains items comme les complications des NVPO. En effet, ces patients font partie de ceux qui présentent le plus de risques de complications liées aux NVPO (par exemple : la pneumopathie d'inhalation) et d'augmentation de la durée de séjour. L'interrogation directe des patients ne permettait pas leur prise en compte, néanmoins cet effet est limité puisque ces patients sont peu nombreux (3% des patients). De plus, la moyenne du score de ASA pour cette étude semble similaire à celles mises en évidence dans la littérature puisque la grande majorité des patients ont un score ASA<3 (80 %). Ainsi, notre population est relativement homogène (pas de différence statistiquement significative sur leurs caractéristiques) d'une phase à l'autre et par rapport à ce qui est décrit dans la littérature.

En ce qui concerne la mise en évidence des facteurs de risque de NVPO, nous avons retrouvé certains facteurs décrits (antécédents de NVPO ou de mal des transports [21, 25, 120-125], statut de non fumeur [21, 25, 120, 123-125], exposition aux gaz halogénés [26, 123]). Le sexe, le type de chirurgie, l'anesthésie générale ou une durée de chirurgie supérieure à soixante minutes ne sont cependant pas apparus. Dans notre étude, l'association entre le sexe et la survenue d'évènement était significative en analyse bivariée, mais elle est devenue non significative après ajustement. C'est pourtant un facteur de risque constamment mis en évidence dans les études [21, 29, 65, 120, 126, 127] et notre population ne présente pas de caractéristiques particulières. Ce résultat peut s'expliquer par la taille de l'échantillon. Le type chirurgie ou d'anesthésie n'a pas d'influence, ce qui concorde avec les publications [35]. En revanche, les halogénés [26], et l'administration de certains médicaments (tramadol, la nalbuphine ou le néfopam) apparaissent comme des facteurs de risque, ce qui n'a pas été rapporté. En effet, le néfopam est considéré comme émétisant dans le RCP (il est d'ailleurs recommandé de l'administrer lentement en décubitus) [128] et une étude ayant évalué son

influence sur la réduction de l'incidence des NVPO, n'a pas mis en évidence d'impact particulier [3]. Les antécédents de mal de transports ou de NVPO représentent le facteur de risque le plus important de cette étude, alors qu'en général, c'est plutôt le sexe féminin qui est en tête du palmarès des facteurs de risques associés aux NVPO [10, 21]. Alors que dans la littérature, l'exposition aux AINS et à des chirurgies considérées comme émétisantes sont parfois associés NVPO, ces facteurs n'apparaissent pas dans cette étude [129].

Le score de risque de notre établissement a été construit en associant les facteurs de risque décrits par Apfel [21] (sexe féminin, statut de non fumeur, morphiniques en post-opératoire, antécédents de NVPO ou mal des transports) et ceux mis en évidence dans notre étude (exposition à un médicament émétisant et aux halogénés). Il possède des qualités discriminantes tout à fait acceptables (annexe 1). L'analyse de la corrélation entre la fréquence des NVPO estimée pour chaque groupe à partir des facteurs de risque du score et la fréquence observée dans ces groupes est importante ( $r=0,89$ ), ce qui signifie que ce score permet un bon niveau de prévision de risque dans notre population. Pour ce qui concerne le classement des patients dans les groupes à traiter, il se base sur le niveau de risque déterminé à partir des facteurs de risque du score. Le seuil de traitement correspond à un seuil d'incidence estimé autour de 40 %. Dans la littérature, ce seuil d'incidence varie d'un médicament à l'autre. Pour le dropéridol, ce seuil se situerait à 13 % de NVPO, alors qu'il serait à 30 % pour l'ondansétron [105].

Après quatre mois de diffusion, la fréquence de la prophylaxie a augmenté significativement, mais cette augmentation n'est cependant pas associée à une diminution des événements que ce soit globalement ou en s'intéressant à un événement en particulier. La prophylaxie appliquée n'est pas conforme à celle prévue par l'algorithme. Quelque soit le médicament administré en prophylaxie, aucune association statistiquement significative n'a été mise en évidence entre l'administration d'un médicament antiémétique en prophylaxie et la survenue des événements. La prophylaxie n'a pas eu d'effet statistiquement démontrable. La sensibilisation du personnel à l'application de cet algorithme n'a pas été efficace puisque nos recommandations n'ont été suivies que pour 22% des patients. Ce taux de conformité est plus faible que celui d'une étude française de méthodologie proche, menée à Limoges (44%) [129], d'autant plus que la majorité des patients concernés (19/21) étaient dans le groupe A (patients ne nécessitant pas de traitement). Le non respect d'un protocole de prise en charge thérapeutique proposé constitue un problème déjà soulevé [129]. Il peut s'expliquer par différentes raisons :

- Une mauvaise prise en compte de ces symptômes subjectifs dans les services [130]

- Le fait que le personnel pense que le symptôme soit dû à l'administration d'un médicament pour traiter la douleur (par exemple le tramadol) et décide d'en arrêter l'administration pour faire cesser le symptôme sans traiter par un antiémétique
- Un défaut de signalement de la part des patients (« ils ne veulent pas déranger les infirmières »).

Différentes mesures avaient été entreprises pour faire connaître cet algorithme : ce projet était soutenu par le comité des médicaments d'Anesthésie ; les résultats de la première phase et l'algorithme avaient été diffusés dans l'ensemble de l'établissement (mails auprès des praticiens et campagne d'affichage dans les services) ; une évaluation de l'efficacité de la diffusion avait été réalisée par enquête téléphonique<sup>51</sup>. Cette non application peut avoir plusieurs raisons. Pour B Falissard, la démonstration des connaissances médicales nécessite que le processus de démonstration entraîne une croyance dans les résultats trouvés. « Ainsi, pour un même schéma expérimental, le niveau de croyance et donc le niveau de preuves des résultats est fonction du type de mesure réalisée (mesure triviale ou de haute technicité), de la discipline médicale et du caractère médiatique ou pas de la pathologie étudiée, voire d'enjeux de pouvoir »[114]. Dans ce cadre, la réussite d'un projet ne dépend pas uniquement de ces qualités techniques (méthodologie, absence de données manquantes lors du recueil), mais également d'un critère plus subjectif : l'adhésion aux hypothèses testées et aux résultats obtenus. Cette adhésion se situe à deux niveaux. D'une part, les médecins et les soignants doivent avoir conscience de l'importance de la problématique soulevée par l'étude. D'autre part, le protocole doit avoir été bien compris. Des études avaient déjà soulevées les limites de l'utilisation des scores de risque dans la pratique [21, 131, 132]. D'autres mesures auraient pu éventuellement contribuer à une meilleure application de l'algorithme. Par exemple, il aurait peut être fallu aller dans chaque service pour expliquer l'algorithme et les modalités de prise en charge, puis les suivre directement sur le terrain dans les premiers temps de sa diffusion. La prise en charge opératoire au CHU de Toulouse se fait sur quatre sites différents (Hôpital de Rangueil, Hôpital de Purpan, Hôpital Paule de Viguier et Hôpital de Larrey), représentant 2319 lits de MCO et 20 SSPI, pour un effectif d'environ 120 praticiens hospitaliers d'anesthésie, et plus de 2000 infirmières. La diffusion de l'information dans une organisation de cette taille pose un problème d'organisation pratique.

Une analyse de la seconde phase montre une association statistiquement significative entre la variable « chirurgie de la tête et du cou » et la variable « prophylaxie ». Cette association signifie que les praticiens anesthésistes ont davantage traité en prophylaxie ces patients parce qu'ils ont peut être considéré que c'était un facteur de risque de NVPO. Pourtant, dans cette

---

<sup>51</sup> Travail réalisé dans la thèse de B Basset : « Prise en charge des NVPO au CHU de Toulouse : mise en place d'un algorithme ».

étude, aucun type de chirurgie n'a été associé à la survenue de NVPO et un certain nombre de publications vont dans ce sens [21]. L'augmentation de la fréquence de prophylaxie est certainement liée à la diffusion des résultats de la première étude et de cet algorithme. Cette action a pu avoir comme simple effet de sensibiliser les prescripteurs qui ont alors appliqué d'autres modalités de prise en charge. L'importance de la prescription d'ondansétron peut éventuellement expliquer la diminution non significative des événements entre les deux phases puisqu'il est moins efficace sur les nausées (événement le plus fréquent) que sur les vomissements [12, 22]. En outre, les événements non traités en curatif concernaient 45 % des patients ayant présenté un événement durant leur séjour dans la première phase. La diffusion de notre algorithme n'a pas eu d'impact sur ce phénomène. L'algorithme n'a pas eu non plus d'effet sur la prise en charge curative puisqu'il n'y a pas eu plus de recours au traitement curatif ( $p=0,27$ ).

Au plan économique, le RCED entre la prophylaxie appliquée dans la phase II et la prophylaxie appliquée dans la phase I est faible (0,04 € par événement évité). Néanmoins, le coût moyen de la prophylaxie appliquée dans la phase II par événement dans cette phase est de 18 € (RCEM) pour une absence significative d'efficacité (la diminution de prévalence de NVPO entre les deux phases n'est pas statistiquement significative). Ce résultat ne nous permettait pas de conclure pour ce qui concerne l'algorithme proposé.

L'algorithme n'ayant pas été appliqué, il ne nous était de toutes façons, pas possible de conclure quant au rapport C/E de la stratégie proposée. Afin d'estimer le coût probable par événement évité de cet algorithme, des données d'efficacité théorique ont été intégrées au niveau de chacun des nœuds aléatoires de survenue d'événement de la branche algorithme, comme c'est la règle lorsqu'il y a des données manquantes [73, 74]. Etant donnée l'absence de méta-analyses sur le sujet, nous avons utilisé les données d'efficacité d'un essai clinique randomisé en double aveugle, portant sur environ 5000 patients, qui comparait l'efficacité des trois anti-émétiques utilisés dans notre algorithme (dexaméthasone/ondansétron/dropéridol) utilisés seuls ou en association [64]. L'utilisation de ces données nous a permis de calculer un RCEM (43,5 euros par événement). Le RCED retrouvé (20 € par événement évité) plaide en faveur de l'utilisation d'une stratégie prophylactique qui s'avère certes plus chère, mais plus efficace. De plus, l'analyse de sensibilité montre que le coût par événement évité diminue si on considère que le coût de l'événement est égal à celui d'une nausée (RCED = 12 €/nausée évitée).

Ces résultats ont été obtenus à partir d'un arbre de décision qui reste le modèle le plus utilisé dans les études [54, 102] et dans la perspective de l'hôpital [103]. L'utilisation du RCED



constitue la méthode de référence par rapport au RCEM [73, 74]. « Dans la mesure où la médecine offre le plus souvent des alternatives thérapeutiques, se limiter au calcul le RCEM n'est pas correct ». [133]. Il en va des études coût-efficacité comme des essais cliniques, leur validité tient à la présence d'un groupe contrôle (dans notre cas, le rôle du groupe contrôle est tenu par la phase I).

Ces résultats sont difficiles à comparer avec les études publiées sur le sujet puisque c'est la seule étude analysant le ratio coût-efficacité d'une stratégie prophylactique combinant plusieurs antiémétiques, stratifiée sur le risque de chaque patient. Les études sur le sujet comparent pour un type de chirurgie, l'efficacité d'un anti-émétique par rapport au placebo, ce qui donne le RCEI du médicament (ratio coût-efficacité incrémental). Il s'agit généralement de valoriser les données recueillies lors d'essais cliniques randomisés nord américains [96], pour des chirurgies sous anesthésie générale [54, 78, 102, 103, 105], qui ne concernent bien souvent que certains types de chirurgie (chirurgie gynécologique ou ophtalmologique) [54, 78]. L'objectif poursuivi par ces études pharmaco-économiques diverge du nôtre. Ces publications évaluent l'efficacité théorique d'un antiémétique ou plus rarement d'une combinaison d'antiémétiques [104]. Dans notre étude, l'approche consistait à évaluer le ratio coût efficacité d'une stratégie globale de prise en charge des NVPO dans des conditions réelles d'utilisation. Les résultats des RCEI sont très variables. Par exemple, le RCEI de l'ondansétron 4 mg IV par patient traité en ambulatoire est de 39 \$ par évènement évité [105] alors qu'il est de 112 \$ pour Hill [102]. Les conclusions de ces données pharmaco-économiques ne sont pas tranchées, voir contradictoires d'une étude à l'autre, d'autant qu'ils sont trouvés dans des contextes géographiques et temporels différents [96]. Néanmoins, une étude espagnole comparant plusieurs combinaisons d'anti-émétiques (dexaméthasone/ondansétron ou dexaméthasone/dropéridol ou dropéridol/ondansétron) met en évidence un RCEI de 13,55 € par évènement évité pour la combinaison ondansétron/dexaméthasone [104]. Notre résultat n'est pas éloigné puisqu'une partie des patients sont également traités par cette bithérapie. La seule étude française se rapprochant de notre objectif évalue en fait le surcoût induit par un changement d'habitudes de prescription des anti-émétiques à partir des consommations annuelles des services [129].

En ce qui concerne l'estimation des coûts, bien que des recommandations sur le sujet existent, la méthodologie d'évaluation n'est pas standardisée [73, 74, 87, 135] et les conclusions varient d'une étude à l'autre. Dans le cadre de cette étude, nous avons utilisé les coûts directs de toute la prise en charge (prophylactique et curative en incluant la prise en charge curative non médicamenteuse) alors que la majorité des études se base uniquement sur les prix d'achat des médicaments [36, 78, 106, 107]. Ces prix d'achat varient d'une étude à l'autre car ces

études sont réalisées dans des espaces temps relativement différents [102, 103, 108] et qu'elles en majorité, anglo-saxonnes. La seule étude française pharmaco-économique française date de plus de dix ans. Elle compare le ratio C/E de l'ondansétron par rapport au métoclopramide dans la prise en charge des NVPO après chirurgie sous anesthésie générale. Dans cette étude, le coût de l'ondansétron est très largement supérieur au prix marché actuel. Cette différence peut être due au fait que l'ondansétron arrivé tardivement sur le marché, a vu son prix hospitalier baisser depuis dix ans. Un travail de thèse plus contemporain, avait également été réalisé sur les coûts de prise en charge des NVPO [129]. Dans ce cas, le coût unitaire de l'ondansétron (2,22 € par patient) était supérieur à celui du dropéridol (1,3 €) alors que dans notre étude, c'est l'inverse [56, 129]. Contrairement à certaines études qui ont établi leurs coûts de traitement en considérant plusieurs patients pour la même ampoule [56, 108], nos coûts ont été construits sur la base d'une ampoule par patient puisqu'il paraît difficile de partager les injectables après rupture de stérilité.

De plus, peu d'études ont intégré les coûts de prise en charge non médicamenteuse dans leur analyse [102, 103, 108, 109]. Ceci permet d'estimer un coût d'opportunité correspondant en pratique au temps passé par le personnel soignant à la gestion pratique des NVPO, ce qui le rend de fait indisponible pour les autres malades (ce qui peut poser problème en SSPI) [102]. Dans les quelques études qui ont estimé ce coût, il n'est pas toujours possible de savoir comment le recueil a été effectué et quel était son niveau de précision. Par exemple, dans l'étude de Launois portant sur 60 établissements et 746 patients [103], le recueil des données a été réalisé par les infirmières après la prise en charge des NVPO. Il ne s'agit pas réellement de microcosting (observation des événements et recueil prospectif exact du matériel utilisé dans la prise en charge pour chaque patient pour lequel un événement est survenu). De même dans l'étude de Carolls, ce sont les infirmières qui estiment elles même le temps consacré à chaque tâche et la moyenne des moyens matériels utilisés [109]. Ces méthodes ne sont pas exemptes de biais puisque cela ne correspond pas à la mesure exacte des ressources consommées. En outre, certaines études réalisées en chirurgie ambulatoire ne prennent pas en compte les événements tardifs survenant au domicile des patients. Le microcosting représente la méthode la plus fiable pour approcher les coûts réels des soins mais elle présente l'inconvénient d'avoir une très faible validité externe, empêchant la transposabilité d'un pays à l'autre, voire même, d'un établissement à l'autre. Dans cette étude, pour des raisons matérielles de temps et de moyens humains, il ne nous a pas été possible de réaliser de microcosting. L'enquête de pratiques réalisée à la place, bien que théoriquement moins fiable est cependant tout à fait reconnue [116]. La validité externe est aussi problématique que si un microcosting avait été réalisé, mais nous considérons que les variations de prix et de salaires observées en France sont suffisamment faibles pour permettre la transposition des résultats

observés sur le territoire national. De plus, cette approche nous a permis de différencier le coût de la prise en charge non médicamenteuse entre une nausée et un vomissement. L'analyse de sensibilité met en évidence le fait que le coût par nausée évitée est moins important que le coût par vomissement évité. Dans certaines publications, les effets indésirables [105] et les complications [134] ont été inclus. Nous n'avons pas intégré ces coûts en raison de la faible fréquence de survenue de ces événements et la taille de notre effectif. Cependant, il se pourrait que le coût de ces événements iatrogènes ; élevé ne serait-ce du fait de l'augmentation de la durée de séjour engendrée ; modifie le sens de la dépense engendrée par la prise en charge prophylactique des NVPO. Les coûts indirects n'ont pas été inclus puisque ces paramètres ne variaient pas significativement dans cette étude (durée de séjour globale et en SSPI). De même, les coûts intangibles n'ont pas été évalués puisque cela ne s'accordait pas avec notre perspective [16, 77].

Les données pharmaco-économiques s'analysent en ratio C/E. L'analyse des critères d'efficacité et la façon dont les coûts sont évalués sont donc primordiales dans l'interprétation des résultats. En terme d'efficacité, la transposition de données d'efficacité théorique peut poser problème puisqu'elles sont issues d'études de méthodologie différente. En faisant varier les paramètres d'efficacité sur les différents bras de la branche « algorithme » de l'arbre de décision, celui-ci apparaît moins cher et plus efficace (probabilité d'événement de 0,1 dans les groupes A et B, de 0,1 dans le groupe C et de 0,12 dans le groupe D). Par ailleurs, l'analyse pharmaco-économique dont l'objectif est la comparaison de deux stratégies thérapeutiques, consiste ici à comparer la stratégie proposée dans l'algorithme à la situation évaluée en phase I. Dans cette dernière, la prophylaxie concerne 8% des patients seulement tandis qu'avec l'algorithme, nous serions amenés à traiter près de 90% des patients. Le différentiel de patients traités est donc important, ce qui « biaise » considérablement « vers le haut » le ratio C/E. Sur un plan conceptuel, le choix du critère d'efficacité retenu à savoir le nombre d'événements évités peut être discuté : les nausées sont, en effet, peu valorisées par rapport aux vomissements alors qu'elles entraînent un niveau de gêne probablement du même ordre. La réalisation d'une étude coût-utilité ou même coût-bénéfice, de mise en œuvre plus compliquée, permettraient toutefois de pallier à ce « défaut de valorisation ».

La prise en charge médicamenteuse des NVPO dans notre établissement représentait une dépense pharmaceutique de 9958 € en 2006 pour 8 % de prophylaxie. Si on se place d'un point de vue strictement comptable, l'application de cet algorithme tendrait à augmenter très largement cette dépense (elle la multiplie par sept). Cependant, ce point de vue ne prend pas en compte l'efficacité de la prophylaxie et le fait que de nombreux patients (12 000 environs) ont pu présenter un événement durant leur séjour (37 % de prévalence). D'après nos

estimations, le coût total annuel de prise en charge curative de ces 12 000 évènements aurait représenté 227 914 euros, ce qui n'est généralement pas estimé. L'application des mesures prophylactiques préconisées par cet algorithme permettrait d'éviter 2465 évènements par an. L'estimation obtenue à partir de l'analyse coût-efficacité permet d'évaluer le coût supplémentaire annuel de ces évènements évités à 49 300 €. Le cadrage des coûts dans l'évaluation de l'impact budgétaire de l'introduction d'un nouveau schéma thérapeutique doit prendre en compte ce qui correspond aux préoccupations du payeur (l'hôpital). L'estimation du coût du médicament et du matériel engagé dans la prise en charge ne peut se résumer à leur prix d'achat. Chaque produit utilisé dans l'établissement suit un circuit fait de nombreuses étapes, donc d'intermédiaires qui ne sont pas pris en compte dans les calculs de coûts. Ce circuit lourd représente une source de charges supplémentaires pour les établissements. L'intégration des charges variables indirectes dans les coûts directs de prise en charge permet un ajustement de ces coûts. Ce processus passe par la construction des coûts spécifiques, car beaucoup, comme Jean Lachaine, considèrent qu'une évaluation économique ne peut se limiter à l'utilisation de prix d'achat qui biaisent les conclusions des études en faveur des médicaments les moins chers [96]. A partir du calcul des coûts spécifiques de la prise en charge des NVPO, une nouvelle modélisation a mis en évidence un coût spécifique de prise en charge par évènement évité de 31 €, ce qui représente au final, un supplément moyen de coût annuel de 79 030 € par rapport à la prise en charge actuelle.

Les charges variables indirectes ont été calculées à partir d'une méthode simple utilisée en comptabilité analytique, mais pas exempte de biais. L'application d'un taux unique pour le calcul des coûts d'achat pharmaceutique n'est pas forcément pertinente puisqu'un produit coûteux ne nécessite pas forcément plus de moyens pharmaceutiques. Cependant, dans le cadre de l'évaluation de l'impact des NVPO, cette question ne se pose pas vraiment, les produits étant dans le même ordre de prix. Pour ce qui est des charges variables indirectes communes de l'établissement, l'utilisation de la méthode d'affectation globale semble adéquate à cette estimation puisque ces charges se répartissent de manière homogène sur l'ensemble des activités [116]. S'il semble intéressant d'estimer les différentes charges variables indirectes, aucune évaluation n'avait jamais été publiée sur la question. Quelques études ont abordé le coût de certaines activités pharmaceutiques [94, 136, 137], mais aucune n'a concerné directement la gestion du médicament ou du DMS. Les surfaces incluses dans le calcul des charges fixes de la pharmacie correspondent à ce qui est habituellement préconisé pour la gestion pharmaceutique, soit 0,5 à 1 m<sup>2</sup> par lits [138]. Le coefficient calculé (13 %) peut être mis en perspective avec les coûts de gestion des médicaments en ville (grossistes répartiteurs et pharmaciens d'officine). La construction du prix public TTC des médicaments

tient compte de la marge du grossiste (6 à 10,74 % de la part du PFHT) et de celle du pharmacien d'officine (taux de marge moyen de 12 à 43 % selon le prix du médicament<sup>52</sup>). Une étude médico-économique évaluant l'impact des NVPO en médecine de ville intégrerait ces coûts puisqu'elle se baserait sur le prix public TTC. Les coûts spécifiques calculés pour chaque médicament sont inférieurs au prix de ville. Par exemple, l'ondansétron injectable 4mg a un prix unitaire public de 9,93 € en ville<sup>53</sup>, alors qu'il coûte à l'établissement 1,87 € pour le prix d'achat. Le coût spécifique de l'ondansétron regroupant le coût du médicament et du matériel d'administration, le coût humain et les charges variables indirectes, est encore largement inférieur. L'évaluation des charges variables indirectes à partir de cette méthode, si elle reste peu précise, constitue une première approche de ce problème. D'autres méthodes de calcul de ces coûts pourraient être utilisées. Dans la littérature, le taux de NVPO résiduel après traitement prophylactique adapté est de 17 % [64]. Dans ces conditions, il n'est pas étonnant que l'application d'une prophylaxie même ciblée entraîne un surcoût. Une étude réalisée en 2004 mettait déjà en évidence que l'application d'un programme de prise en charge des NVPO multipliait par trois, le coût médicamenteux par patient (cette étude n'incluait que le prix d'achat des traitements) [129].

Dans le contexte de la T2A, les dépenses pharmaceutiques n'ont cependant de sens que si elles sont analysées en regard des GHS concernés par les médicaments en question. L'utilisation de la modélisation pharmaco-économique nous a permis de montrer que le surcoût par patient opéré concernant l'application d'une stratégie prophylactique et curative des NVPO est d'environ 2 euros. La part représentée par cette prise en charge dans les tarifs GHS des patients opérés est faible. Par ailleurs, la persistance d'une prévalence élevée de NVPO qui sont des événements iatrogènes pourrait être interprétée comme un défaut de qualité des soins [139].

---

<sup>52</sup> Chapitre 8.2, prix des médicaments remboursables en 2002, rapport de la commission des comptes de la sécurité sociale, septembre 2003.

<sup>53</sup> Sources : Vidal 2007

# CONCLUSION DE LA PARTIE EXPERIMENTALE

Dans ce chapitre, nous avons présenté tout d'abord les résultats de l'étude quasi-expérimentale, mettant en évidence une prévalence importante de NVPO, un niveau faible de prophylaxie et des facteurs de risque associés. Ces facteurs de risque ont permis la construction d'un score de risque spécifique à notre établissement, comme la plupart des auteurs le recommandent dans la littérature. Après quatre mois de diffusion de cet algorithme, la prophylaxie a augmenté significativement, mais elle a été sans influence significative sur la prévalence des NVPO. La prophylaxie n'a, en outre, pas été appliquée conformément à l'algorithme proposé.

Pour évaluer néanmoins l'impact économique de la prise en charge ciblée proposée dans l'algorithme, une étude coût-efficacité a été réalisée à partir de données d'efficacité théorique. L'application de l'algorithme permettrait chaque année d'éviter à près de 2500 patients d'avoir au moins un épisode de NVPO. L'arbre de décision réalisé intégrait les données de l'étude pharmaco-épidémiologique et les coûts directs de la prise en charge prophylactique et curative médicamenteuse et non médicamenteuse. Les coûts de la prise en charge médicamenteuse correspondaient aux consommations réelles des patients de l'étude, alors que le coût des événements avait été évalué par une enquête de pratiques au sein de notre établissement. A partir de ces données, un ratio coût efficacité différentiel a été estimé à 20 euros par événement évité. Notre algorithme est donc plus cher, mais plus efficace que la prophylaxie précédemment en place. Son application à l'ensemble des patients de l'établissement permettrait d'éviter 2465 événements, ce qui correspond à un supplément moyen annuel de coût de l'ordre de 49 000 €.

Ces chiffres sont augmentés si l'on prend en compte les charges variables indirectes de l'établissement (RCED=31 euros, surcoût annuel de l'ordre de 76 000 euros). Ramené au nombre annuel de patients opérés ce surcoût n'est toutefois que de 2,2 euros. La part représentée par cette prise en charge dans les tarifs GHS des patients opérés est faible.

# **CONCLUSION GENERALE**

Les NVPO sont des évènements indésirables iatrogènes, considérés comme des complications mineures de la chirurgie. Ils représentent une gêne particulièrement importante pour les patients et constituent un risque postopératoire. Leur incidence est très variable, de 20 à 60 % selon les études, et bien que de nombreux traitements soient disponibles, il n'existe pas de consensus préconisant une modalité particulière de prise en charge, le rapport bénéfice/risque des thérapeutiques envisagées n'étant pas toujours favorable.

Dans le cadre d'une réflexion menée par la commission des médicaments d'anesthésie du CHU de Toulouse, une évaluation sur la mise en place d'un protocole de prise en charge des NVPO a été décidée. Cette évaluation de l'efficacité des recommandations proposées devait être couplée à une étude pharmaco-économique du type coût efficacité.

En 2006, une première étude transversale observationnelle de type quasi-expérimental sur un jour donné a été réalisée sur l'établissement. La fréquence de NVPO retrouvée était élevée (37%) et le taux de prophylaxie faible (8%). Cette évaluation a permis la mise en place d'un algorithme de prise en charge proposant des stratégies thérapeutiques ciblées sur les patients à risque. Après 4 mois de diffusion, l'algorithme a été évalué sur le plan de l'efficacité et du coût. La prophylaxie a augmenté (26%) mais sans entraîner de diminution des NVPO, les thérapeutiques utilisées étant peu efficaces ou les patients traités peu à risque. Les stratégies utilisées n'étaient malheureusement pas celles préconisées dans l'algorithme. Cette absence d'utilisation de l'algorithme a de ce fait empêché toute évaluation de son efficacité dans des conditions réelles d'utilisation nous amenant à modifier le plan expérimental de l'étude et nous obligeant à travailler avec des données d'efficacité théoriques.

L'étude coût-efficacité réalisée a ainsi comparé 2 stratégies : celle de la première évaluation et une stratégie dite ciblée sur les patients à risque qui correspond à l'utilisation théorique de l'algorithme de prise en charge proposé. La modélisation des données faite à partir du logiciel TreeAge a montré que la prise en charge proposée était plus efficace mais aussi plus onéreuse. L'application de cet algorithme permettrait d'éviter à près de 2500 patients par an d'avoir des NVPO pour un ratio coût efficacité différentiel (RCED) de 20 euros par évènement évité (coûts directs) entraînant un supplément moyen annuel de coût de l'ordre de 49 000 € pour l'ensemble du CHU. L'intégration des charges indirectes variables de l'établissement a modifié les résultats augmentant ainsi le RCED (31 euros) et le supplément annuel (76 000 euros). Ces surcoûts permettent d'avoir une idée précise de l'impact budgétaire engendré par la mise en place de la stratégie de prise en charge des NVPO proposée. Par ailleurs, ramené au nombre annuel de patients opérés, le coût de la prise en charge ne représente que 2,2 euros



par patient opéré. La part représentée par cette prise en charge dans les tarifs GHS des patients opérés est faible.

Ainsi, l'évaluation pharmaco-économique réalisée permet d'apporter aux décideurs que sont les médecins et gestionnaires de pôle des éléments précis de décision. La principale limite de cette étude réside dans le fait que l'efficacité des modalités de prise en charge des NVPO proposées dans l'algorithme n'a pu être évaluée dans des conditions réelles d'utilisation. L'impact de l'évaluation réalisée sur le taux de prise en charge prophylactique est cependant encourageant. Il apparaît nécessaire de poursuivre ce travail en diffusant les résultats obtenus et en expliquant de façon détaillée la stratégie de prise en charge proposée.

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION GENERALE .....</b>	<b>15</b>
<b>SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE.....</b>	<b>18</b>
1. INTRODUCTION.....	19
2. NAUSEES ET VOMISSEMENTS POST-OPERATOIRES (NVPO).....	19
3. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES NVPO .....	24
4. IMPACT ECONOMIQUE DE LA PRISE EN CHARGE DES NVPO.....	36
5. CONCLUSION .....	55
<b>ETUDE EXPERIMENTALE.....</b>	<b>56</b>
<b>INTRODUCTION DE LA PARTIE EXPERIMENTALE .....</b>	<b>57</b>
<b>METHODOLOGIE .....</b>	<b>59</b>
1. PLAN EXPERIMENTAL .....	59
2. ELABORATION DE L'ALGORITHME DE PRISE EN CHARGE .....	60
3. RECUEIL DES DONNEES .....	61
4. GESTION DES DONNEES .....	63
5. ANALYSE STATISTIQUE .....	64
6. EVALUATION MEDICO-ECONOMIQUE DE LA PRISE EN CHARGE DES NVPO .....	65
<b>RESULTATS.....</b>	<b>75</b>
1. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION.....	75
2. FACTEURS ASSOCIES AUX NVPO.....	77
3. PREVALENCE DES NVPO .....	78
4. MODALITES DE PRISE EN CHARGE DES NVPO .....	78
5. RESULTATS DE L'EVALUATION PHARMACO-ECONOMIQUE.....	80
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>91</b>
<b>CONCLUSION DE LA PARTIE EXPERIMENTALE .....</b>	<b>101</b>
<b>CONCLUSION GENERALE .....</b>	<b>102</b>

<b>SOMMAIRE</b> .....	<b>105</b>
<b>TABLE DES ILLUSTRATIONS</b> .....	<b>107</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>109</b>
TABLE DES ANNEXES .....	109
ANNEXE 1 : RÉSUMÉS DES COMMUNICATIONS AFFICHÉES .....	109
ANNEXE 2 : QUESTIONNAIRE DE L'ETUDE PHARMACO-EPIDEMIOLOGIQUE .....	112
ANNEXE 3 : ALGORITHME DE PRISE EN CHARGE DES NVPO.....	114
ANNEXE 4 : QUESTIONNAIRE D'ENQUETE SUR LES PRATIQUES DE PRISE EN CHARGE DES NVPO .....	115
ANNEXE 5: COUTS DIRECTS DE PRISE EN CHARGE DES NVPO PAR PATIENT.....	117
ANNEXE 6: COUTS SPECIFIQUES DE PRISE EN CHARGE DES NVPO PAR PATIENT ....	121
<b>INDEX</b> .....	<b>130</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....	<b>131</b>

# TABLE DES ILLUSTRATIONS

## FIGURES

FIGURE 1: REPRESENTATION DES ORGANES CIRCUMVENTRICULAIRES.....	22
FIGURE 2: MECANISMES DE REGULATION DU VOMISSEMENT.....	23
FIGURE 3 : FORMULE DU RATIO COUT EFFICACITE DIFFERENTIEL (RCED) .....	39
FIGURE 4 : TROIS CARACTERISTIQUES D'UN COUT .....	44
FIGURE 5: METHODE DE RECUEIL ADOPTEE.....	62
FIGURE 6 : NOMBRE DE PATIENTS PAR SERVICE.....	75
FIGURE 7 : APPLICATION DES COUTS DE PRISE EN CHARGE DES NAUSEES ET LES EFFORTS DE VOMISSEMENTS .....	84
FIGURE 8 : ARBRE DE DECISION COMPARANT L'ALGORITHME A LA PROPHYLAXIE NON CIBLEE (PHASE I).....	86
FIGURE 9 : DIAGRAMME COUT-EFFICACITE ENTRE DEUX STRATEGIES DE PRISE EN CHARGE DES NVPO .....	87

## TABLEAU

TABLEAU I : INDICATIONS DE L'AMM FRANÇAISE DES MEDICAMENTS ANTI-EMETIQUES.....	26
TABLEAU II : CARACTERISTIQUES DES PATIENTS POUR LES DEUX PHASES DE L'ETUDE .....	76
TABLEAU III : VARIABLES ASSOCIEES A LA SURVENUE D'UN EVENEMENT DURANT LE SEJOUR POUR LA PHASE I ...	77
TABLEAU IV: PREVALENCE DES EVENEMENTS DANS LES DEUX PHASES .....	78
TABLEAU V : FREQUENCE DU TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE ET CURATIF.....	78
TABLEAU VI : MODALITES DE PRISE EN CHARGE PROPHYLACTIQUE ET SURVENUE D'EVENEMENT* (DONNEES OBSERVEES DANS LA PHASE II).....	79
TABLEAU VII : TRAITEMENTS PROPHYLACTIQUES ADMINISTRES DANS LA PHASE II .....	79
TABLEAU VIII : COUTS DIRECTS DE PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE PROPHYLACTIQUE PAR PATIENT ET PAR MEDICAMENT ADMINISTRE EN IVL.....	81
TABLEAU IX : COUT DIRECT DE PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE CURATIVE PAR PATIENT ET PAR MEDICAMENT ADMINISTRE EN PERFUSION .....	81
TABLEAU X : COUTS TOTAUX OBSERVES DE PRISE EN CHARGE DES NVPO DANS CHAQUE PHASE (EUROS 2006) ..	82
TABLEAU XI : COUT MOYEN DE LA PRISE EN CHARGE OBSERVEE PAR PATIENT (EUROS 2006) .....	83
TABLEAU XII : COUT MOYEN OBSERVE DE LA PRISE EN CHARGE PAR PATIENT (EUROS 2006).....	85
TABLEAU XIII : CALCUL DU RATIO COUT-EFFICACITE DIFFERENTIELLE ENTRE LA PROPHYLAXIE DE L'ALGORITHME ET LA PROPHYLAXIE NON CIBLEE.....	87
TABLEAU XIV : EVOLUTION DU RCED EN FONCTION DU COUT DE L'EVENEMENT .....	88
TABLEAU XV : SIMULATION DU COUT ANNUEL DE LA PROPHYLAXIE DE L'ALGORITHME.....	89
TABLEAU XVI : SIMULATION DU NOMBRE DE PATIENT PRESENTANT DES NVPO APRES APPLICATION DE L'ALGORITHME.....	89
TABLEAU XVII : COUT DIRECT DE PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE PROPHYLACTIQUE PAR MEDICAMENT ADMINISTRE EN IVL PAR PATIENT .....	117
TABLEAU XVIII : COUT DIRECT DE PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE CURATIVE PAR MEDICAMENT ADMINISTRE EN PERFUSION COURTE PAR PATIENT .....	117
TABLEAU XIX : COUT DIRECT DE PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE PAR MEDICAMENT ADMINISTRE PAR VOIE ORALE PAR PATIENT .....	118
TABLEAU XX: VALORISATION DES TACHES DE PRISE EN CHARGE NON MEDICAMENTEUSE.....	118
TABLEAU XXI : COUT DIRECT DE PRISE EN CHARGE NON MEDICAMENTEUSE D'UNE NAUSEE PAR PATIENT .....	119
TABLEAU XXII : COUT DIRECT DE PRISE EN CHARGE NON MEDICAMENTEUSE D'UN VOMISSEMENT LEGER PAR PATIENT.....	119
TABLEAU XXIII : COUT DIRECT DE PRISE EN CHARGE NON MEDICAMENTEUSE D'UN VOMISSEMENT D'IMPORTANCE MODEREE PAR PATIENT.....	120
TABLEAU XXIV : COUT DIRECT DE PRISE EN CHARGE NON MEDICAMENTEUSE D'UN VOMISSEMENT SEVERE PAR PATIENT.....	120
TABLEAU XXV : SURFACES DE LA PHARMACIE UTILISEES POUR LA GESTION, L'APPROVISIONNEMENT, LE STOCKAGE ET LA DISTRIBUTION DES MEDICAMENTS ET DES DMS.....	121
TABLEAU XXVI:CHARGES ANNUELLES DE STRUCTURE (APPROVISIONNEMENT, LA GESTION ET LA DISPENSATION DU MEDICAMENT ET DU DMS.....	121
TABLEAU XXVII : CALCUL DES CHARGES ANNUELLE POUR LE PERSONNEL .....	122
TABLEAU XXVIII : CHARGES ANNUELLES D'INFORMATISATION ET DE STOCKAGE DE LA PHARMACIE.....	123
TABLEAU XXIX : TOTAL DES CHARGES ANNUELLES PHARMACEUTIQUES .....	123

TABLEAU XXX : COUT SPECIFIQUE DE PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE PROPHYLACTIQUE PAR MEDICAMENT ADMINISTRE PAR VOIE IVL PAR PATIENT.....	124
TABLEAU XXXI : COUT SPECIFIQUE DE PRISE EN CHARGE CURATIVE MEDICAMENTEUSE PAR MEDICAMENT ADMINISTRE EN PERFUSION COURTE PAR PATIENT.....	125
TABLEAU XXXII : COUT SPECIFIQUE DE PRISE EN CHARGE CURATIVE MEDICAMENTEUSE PAR MEDICAMENTS ADMINISTRES PAR VOIE ORALE PAR PATIENT.....	125
TABLEAU XXXIII: VALORISATION DES TACHES DE PRISE EN CHARGE NON MEDICAMENTEUSE.....	126
TABLEAU XXXIV : COUT SPECIFIQUE MOYEN DE PRISE EN CHARGE NON MEDICAMENTEUSE D'UNE NAUSEE PAR PATIENT.....	126
TABLEAU XXXV : COUT SPECIFIQUE MOYEN DE PRISE EN CHARGE NON MEDICAMENTEUSE D'UN VOMISSEMENT LEGER PAR PATIENT.....	127
TABLEAU XXXVI : COUT SPECIFIQUE MOYEN DE PRISE EN CHARGE NON MEDICAMENTEUSE D'UN VOMISSEMENT D'IMPORTANCE MODERE PAR PATIENT.....	128
TABLEAU XXXVII : COUT SPECIFIQUE MOYEN DE PRISE EN CHARGE NON MEDICAMENTEUSE D'UN VOMISSEMENT SEVERE PAR PATIENT.....	129

# ANNEXES

## Table des annexes

- Annexe 1 : Résumés des communications affichées
- Annexe 2 : Questionnaire de l'étude pharmaco-épidémiologique
- Annexe 3 : Algorithme de prise en charge des NVPO
- Annexe 4 : Questionnaire d'enquête sur les pratiques de prise en charge des NVPO
- Annexe 5 : Coûts directs de prise en charge des NVPO par patient
- Annexe 6 : Coûts spécifiques de prise en charge des NVPO par patient

### Annexe 1 : résumés des communications affichées

#### A: PATIENTS AT RISK OF POSTOPERATING NAUSEA AND VOMITING (PONV): EVALUATION OF A PREDICTIVE SCORE.

Mottier M, Basset B, Delanoue K, Pomies S, Bellon B, Chenevier D.

*Background:* PONV are frequent (20 to 60%) and constitute with pain, the most common cause of failure and patient dissatisfaction in ambulatory surgery. Apfel Score (AS) is currently used to identify patients at risk.<sup>1</sup> A score superior of 1, supposes a high risk of PONV (40%) and thus a prophylaxis. The objectives of our study were to estimate the incidence of PONV in our university hospital, and to compare the AS to another local decision algorithm.

*Methods:* An observational one day transversal study has been done at 24<sup>h</sup> post operating. Data were collected from the patient file and by interviews. Data concerned AS, surgical and anaesthetic risk factors, and PONV morbidity. All surgical wards were concerned unless paediatrics, obstetrical and ambulatory surgery. We excluded patients unable to answer.

*Results:* Among patients included, ten percent were excluded leaving 133 questionnaires to analyse. Incidence of PONV was 37 % (47/133). The number of patients who benefited of a prophylaxis anti-emetic treatment was equal to 11 (8.27 %). The treatment failed for 27%, (3/11). Of them, 64% (7/11) had an AS superior or equal to 2. Applied to this population, the AS would have allowed the prophylaxis of 88 patients (66.2 %). Predictive positive Value (PPV) of the AS was 46 % and Negative Predictive Value (NPV) was 80 %, whereas with our local algorithm the NPV was equal to 90% and the PPV would have been constant (42%). With this algorithm 111 patients would have been treated (83%) instead of 88.

*Conclusions:* In our university hospital, the prophylaxis of PONV is ineffective because insufficiently applied. The use of the AS could improve the management of PONV but seems to be insufficiently sensitive. We have initialized a work on the risk factors that are integrated within our local algorithm to optimise its specificity.

<sup>1</sup> C.C. Apfel et al. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology*; 1999 (91) 693-700.

Congrès mondial des Sciences pharmaceutiques (PSWC, 24 avril 2007, Amsterdam, Pays Bas) et congrès de pharmacologie et de thérapeutique (9 avril 2007, Toulouse, France)

**B: FACTEURS DE RISQUES DE NAUSEES VOMISSEMENT POST OPERATOIRES (NVPO) ET EVALUATION DE LEUR PRISE EN CHARGE.**

Mottier M(1), Basset B(2), Delanoue K(2), Pomies S(1), Bellon B(1), Chenevier D(1)

(1) Pôle Pharmacie, Hôpital Purpan, Place du Docteur Baylac - TSA 40031 - 31059 Toulouse cedex 9

(2) Pôle Anesthésie Réanimation, Hôpital Purpan - Pavillon Urgences et Réanimation, Place du Docteur Baylac - TSA 40031 - 31059 Toulouse cedex 9

Les NVPO constituent avec la douleur une des principales causes d'échec de la chirurgie. Leur prophylaxie augmente non seulement la satisfaction des patients mais aussi le rapport coût efficacité de la prise en charge. Le taux de prise en charge prophylactique et curative des NVPO a été évalué par l'observation, un jour donné, des patients opérés à J-1. Les patients non communicants, ambulatoires, de la maternité ou de la pédiatrie n'ont pas été inclus. Les données cliniques ont été recueillies à partir des dossiers des patients. Tous les patients ont également été interrogés afin de relever les facteurs de risques potentiels non répertoriés dans le dossier : antécédents de tabagisme, mal de transport, score de la douleur, niveau de gêne (nausées).

Nous avons inclus 91 patients, dont 48 (54%) femmes. Ils avaient en moyenne 54,3 (+/- 20,15) ans avec un IMC moyen de 25,1. Une AG a été pratiquée pour 27 d'entre eux ; 59 ont reçu des halogénés et 52 du protoxyde d'azote. Les opérés relevaient d'une chirurgie des membres (26), de la chirurgie ORL ou ophtalmologique (24) et de la chirurgie abdogynécologique (21). La morphine était associée chez 33 patients (36%), les AINS chez 36 (39%) et les médicaments émétisants (nefopam, tramadol et nalbuphine) chez 58 (63 %) d'entre eux. Le taux de NVPO observés est similaire à celui rapporté dans d'autres études, 37% (33/92). En revanche, la prise en charge prophylactique apparaît comme étant nettement insuffisante puisqu'elle n'a concerné que 7 patients. Cinq d'entre eux ont reçu une monothérapie à base de corticoïdes (3/5) ou d'ondasétrons (2/5).

Un traitement curatif a été administré à 23 patients (25%) dont 18/33 (54%) de ceux ayant présenté un évènement.

Une modélisation par régression logistique a montré que les facteurs favorisant la survenue de NVPO étaient non seulement les facteurs de risques classiquement rapportés, à savoir les antécédents de NVPO ou de mal des transports (OR = 6,9 [2,04 - 23,4]), le statut de non fumeur (OR= 2,7 [1,06-6,92]) mais aussi l'exposition aux dérivés halogénés (OR=4,04 [1,15-14,13]) et aux médicaments émétisants (OR=3,57 [1,02-10,3]).

Face au faible taux de prise en charge prophylactique observé et tenant compte des facteurs de risques connus et mis en évidence, un algorithme de prise en charge a été rédigé puis diffusé à l'ensemble des anesthésistes de notre hôpital. Celui-ci sert aujourd'hui de référentiel à une première Evaluation des Pratiques Professionnelles qui aura lieu 3 à 4 mois après la diffusion de nos recommandations locales.

Congrès du SNPHPU (20 septembre 2007, Poitiers, France), de la SFAR (27 septembre 2007, Paris, France)

**C: EVALUATION PHARMACO-ECONOMIQUE DE LA PRISE EN CHARGE DES NAUSEES VOMISSEMENTS POST OPERATOIRES (ETUDE COUT EFFICACITE)**

MOTTIER Marilyne (1), CHENEVIER Delphine (1), BASSET Bertrand (2), DELANOUE Khadija (2), POMIES Sylvie (1),

(1) Pôle Pharmacie, Hôpital Purpan, Place du Docteur Baylac - TSA 40031 - 31059 Toulouse cedex 9

(2) Pôle Anesthésie Réanimation, Hôpital Purpan - Pavillon Urgences et Réanimation, Place du Docteur Baylac - TSA 40031 - 31059 Toulouse cedex 9

**INTRODUCTION :** L'incidence des nausées vomissement post opératoires (NVPO) varie de 20 à 60 %. Ces événements indésirables représentent une des premières causes d'échec de l'anesthésie ambulatoire. L'intérêt du traitement prophylactique et curatif est démontré mais son impact budgétaire a été jusque là peu étudié. Afin de répondre à cette problématique, une étude coût efficacité a été menée dans un grand établissement de santé.

**MATERIEL ET METHODES :** Cette étude couplée à une étude observationnelle un jour donné a concerné tous les patients communicants opérés à l'exception des services de pédiatrie, d'obstétrique, de chirurgie ambulatoire. Les données étaient issues du dossier patient et d'un entretien. Le critère principal était la survenue d'un événement durant les 24 h précédentes. Les coûts directs de la prophylaxie ont été évalués à partir des données de notre hôpital, tandis que le coût moyen de la prise en charge d'un épisode provient d'une étude réalisée auprès de 60 autres hôpitaux français (J of Applied Therapeutic Research 1998 ;2:15-22). Ce dernier, actualisé à 5%, comprenait le coût du traitement curatif, mais également celui de la prise en charge par le personnel. **RESULTATS/DISCUSSION:** Quatre vingt onze patients ont été inclus et 33 (37 %) ont présenté un événement dans les 24 premières heures post opératoire. Sept patients (8 %) ont bénéficié d'un traitement prophylactique pour un coût total 19,36 € (ensemble des patients traités) et 23 (25%) ont reçu un traitement curatif pour un coût total de 76,59 €. Notre observation a montré que le coût moyen de la prise en charge prophylactique était de 2,91 € par patient pour un coût de traitement d'un épisode de NVPO estimé à 22,1€. **CONCLUSION :** La prophylaxie dans notre établissement est très faible. Elle génère une satisfaction moindre que celle attendue et un surcoût. Un algorithme de prise en charge des patients à risque a été diffusé en tant que recommandation locale et son efficacité dans des conditions réelles d'utilisation, est en cours d'évaluation. Son coût total annuel s'élèverait à 116 443 €. Pour une efficacité supposée de 30%, ceci permettrait d'éviter 13091 épisodes de NVPO sur l'année (soit 289311 €) permettant ainsi une économie annuelle de 172 868 €.

Mots clefs : NVPO, pharmaco-économie, prophylaxie, coût

Communication scientifique ayant fait l'objet d'une présentation personnelle au congrès de la SFAR (27 septembre 2007, Paris, France) et du SNPHPU en 2007 (20 septembre 2007, Poitiers, France)



## Annexe 2 : Questionnaire de l'étude pharmaco-épidémiologique

Date de l'enquête  Initiales enquêteur  Chirurgie urgente  oui  non  
 Refus de réponse  oui  non Non communicant ?  oui  non

### Données de la feuille d'anesthésie

Date d'entrée du patient ?  Poids (Kg) ?  Taille (cm) ?   
 Fumeur ?  oui  non  NR Prophylaxie anti NVPO ?  oui  non  NR

Médicaments	Dose cumulée

Score ASA ?   
 Natrémie Préopératoire ?

Date d'intervention ?   
 Durée de l'anesthésie (h/min) ?  Geste chirurgical ?   
 Durée d'intervention (h/min) ?

Type d'anesthésie ?  
 AG  halogénés  N2O % ?  propofol SE  NR  
 ALR  périmerveuse  épidurale  intrarachidienne  catheter  NR  
 NR

Voie d'abord ?  
 Laparotomie  laparoscopie  chir abdo majeure non précisée  chir abdo mineure de paroi  chir abdo mineure coelio  thoracotomie  thoracoscopie  
 chir mammaire majeure  chir plastique  chir otologique  chir oph  neurochir intracrâne  neurochir périph  chir face et cou  
 chir membres  intervention percutanée  gynéco laparo  gynéco coelio  gynéco voie basse

Morphine ?  oui  non Dose cumulée morphine ?  AINS ?  oui  non  
 Morphiniques per op ?  oui  non DCI morphinique 1 ?  Doses cumulées ?   
 DCI morphinique 1 ?  Doses cumulées ?

Médicaments émetisants ?  Acupan  Tramadol  codéine  Nubain  
 Dose acupan ?  Dose tramadol ?  Dose codéine ?  Dose Nubain ?

### SSPI

Durée de séjour en SSPI (min) ?  Douleurs : EVA max en SSPI (1-10)?   
 Morphine ?  oui  non Dose cumulée morphine ?  AINS ?  oui  non  
 Morphiniques en SSPI ?  oui  non

DCI morphinique 1 ?  Doses cumulées ?   
 DCI morphinique 1 ?  Doses cumulées ?

Traitement curatif de NVPO ?  oui  non  NR

Si oui  0  metoclopramide  methylprednisolone  dompéridone  vogalène  ondansétron  dexaméthasone  
 1:  dropéridol  
 Dose cumulée ?  Forme pharma ?  VO  IV  NR

Si oui  0  metoclopramide  methylprednisolone  dompéridone  vogalène  ondansétron  dexaméthasone  
 2:  dropéridol  
 Dose cumulée ?  Forme pharma ?  VO  IV  NR

### Interrogatoire du patient : visite à H 24

#### A renseigner au lit du patient

ATCD NVPO ou mal des transports ?  oui  non  NR EVA max dans le service (0-10) ?

Si non fumeur, ATCD fumeur ?  oui  non  NR

NVPO SSI (NSSP: ne se souvient plus/ ss réponse) :

Des nausées ?  oui  non  NSSP  NR Niveau de gêne ?  Pas du tout  un peu  moyen  beaucoup

Des efforts de vomissements (inefficaces) ?  oui  non  NSSP  NR

Des vomissements ?  oui  non  NSSP  NR Nb de vomissements ?

NVPO dans le service

Des nausées ?  oui  non  NSSP  NR Niveau de gêne ?  Pas du tout  un peu  moyen  beaucoup

Des efforts de vomissements (inefficaces) ?  oui  non  NSSP  NR

Des vomissements ?  oui  non  NSSP  NR Nombre de vomissements ?

Êtes vous satisfait de la prise en charge ?  oui  non  NR  SO

Niveau de satisfaction ?  Pas du tout  un peu  moyen  beaucoup

#### A renseigner dans le poste de soins

Natrémie Préopératoire ?  Persistance de la SNG à H24 ?  oui  non  NR

Morphine ?  oui  non Dose cumulée morphine ?  AINS ?  oui  non

Médicaments émétisants ?  Acupan  Tramadol  codéine  Nubain

Dose acupan ?  Dose tramadol ?  Dose codeïne ?  Dose Nubain ?

Traitement curatif de NVPO ?  oui  non  NR

Si oui  0  metoclopramide  methylprednisolone  dompéridone  vogalène  ondansétron  dexaméthasone  
 1:  dropéridol  
 Dose cumulée ?  Forme pharma ?  VO  IV  NR

Si oui  0  metoclopramide  methylprednisolone  dompéridone  vogalène  ondansétron  dexaméthasone  
 2:  dropéridol  
 Dose cumulée ?  Forme pharma ?  VO  IV  NR

Avez vous eu des complications liées aux vomissements ?  oui  non  NSSP  NR  SO

Si oui : Lesquelles (inhalation, lâchage de sutures, autres)? \_\_\_\_\_

### Recueil dans le service

## Annexe 3 : Algorithme de prise en charge des NVPO

### Traitement prophylactique des patients à risque

#### Stratification du risque :

- Score d'Apfel :** 1 point par item présent :
- 1 : Sexe féminin
  - 2 : Statut non fumeur
  - 3 : ATCD NVPO ou mal des transports
  - 4 : Morphiniques en post opératoire.

**Facteurs de risques associés :** 1 point par item présent :

- 1 : Morbidité des NVPO liée à l'acte chirurgical : Chirurgie du tractus digestif supérieur, de la cavité buccale, blocage maxillaire, chirurgie intracrânienne.
- 2 : Utilisation d'anesthésiques halogénés ou de médicaments émétisants dans la période postopératoire (tramadol, nefopam, nalbuphine)

Apfel FdR associés	0	1	2	3	4
0	A	A	B	B	C
1	A	B	B	C	D
2	B	B	C	D	D

Stratégie A :

Pas de traitement

Stratégie B : monothérapie

Dexaméthasone 8 mg IV lors de l'induction

Stratégie C : bithérapie

Dexaméthasone 8 mg IV lors de l'induction  
+ Ondansetron 4 mg IV en fin de chirurgie

Stratégie D : trithérapie

Dexaméthasone 8 mg IV IV lors de l'induction  
+ Ondansetron 4 mg IV en fin de chirurgie  
+ Droperidol 0.625 mg IV en fin de chirurgie

#### Traitement curatif des NVPO

<i>Thérapie initiale</i>	<i>Traitement proposé</i>
A-Pas de prophylaxie	Ondansetron 1mg IV
B-Dexaméthasone (monothérapie)	Ondansetron 1mg IV
C-Dexaméthasone + Ondansetron	Droperidol 0.625 mg IV
D-Tri-thérapie datant < 6 heures	Propofol 20 mg en titration SSPI
D-Tri-thérapie datant > 6 heures	Ondansetron 1 mg IV

## Annexe 4 : Questionnaire d'enquête sur les pratiques de prise en charge des NVPO

### NOM DU SERVICE :

### QUE FAITES VOUS LORSQU'UN PATIENT A DES NAUSEES ?

*Descriptif :*

*Détail :*

- Appel du médecin ou de l'interne pour la prescription ? oui/non
- Quel est le médicament administré ?
  - o 1
  - o 2
  - o 3
- Le médicament est il en dotation : oui/non => si non :
- Commande directe à la pharmacie : oui/non
- Combien de temps la préparation de la dose vous prend -t-elle en minute ?
- Avec quel matériel ?
- A quelle fréquence ?
- Temps passé au lit du patient par rapport à ces nausées en dehors de la préparation ? (hydratation, réconfort ou autres ?)
- Matériel utilisé (serviette/ haricot etc ?)
- Autres moyens utilisés pour faire passer les nausées ?
- La situation est -elle différente la nuit ?
- Quel est l'enregistrement des évènements qui est fait ?
- En cas d'efforts de vomissements, la prise en charge est elle différente ?
  
- Autres éléments ?

### QUE FAITES VOUS LORSQU'UN PATIENT A DES VOMISSEMENTS ?

*Descriptif :*

*Détail :*

- Appel du médecin ou de l'interne pour la prescription ?
- Fourniture de certains matériels
  - o Matériel usage unique : oui/ non Lesquels :
  - o Matériel stérile : oui/non Lesquels
- Quel est le scénario habituel pour un vomissement ?
  - o Changement des draps : oui/non qui ? combien ?  
Temps ?
  - o Changement de tenue : oui/non qui ?  
Temps ?
  - o Utilisation d'un haricot : oui/non qui ?
  - o Serviette : oui/non qui ? combien ?  
Temps ?
  - o Nettoyage du sol : oui/ non qui ?  
Temps ?

- Lavage de la bouche : oui/non
  - o Comment ?
  - o Quel matériel ?
- Quel est le médicament administré ?
  - o 1
  - o 2
  - o 3
- Le médicament est-il en dotation : oui/non => si non :
- Commande directe à la pharmacie : oui/non
- Combien de temps de préparation d'une dose vous prend – t-elle en minute ?
- Avec quel matériel ?
- A quelle fréquence ?
- Temps passé au lit du patient par rapport à ces nausées en dehors de la préparation ? (réconfort, hydratation, etc.)
  - o Qui ?
  - o Combien de temps ?
- Autres méthodes sont utilisées pour faire passer les vomissements ?
- Enregistrement des événements : oui/non
- Temps d'enregistrement dans le dossier :
- La situation est –elle différente la nuit ?
  
- Des examens biologiques sont-ils prescrits ? si oui, lesquels ?
  
- Autres éléments ?

## Annexe 5: Coûts directs de prise en charge des NVPO par patient

Ces tableaux donnent le détail des calculs de coût utilisés dans cette étude pour estimer le coût de prise en charge. Ce sont des coûts par patient. Les tableaux concernant les traitements médicamenteux détaillent le coût par UCD (un UCD par patient).

### **COUT DIRECT DE PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE DES NVPO PAR PATIENT**

**Tableau XVII : Coût direct de prise en charge médicamenteuse prophylactique par médicament administré en IVL par patient**

	<b>Droleptan® dropéridol</b>	<b>Primpéran® métoclopramide</b>	<b>Zophren® ondansétron</b>	<b>Dexamethasone®</b>
Prix d'achat du produit	2,65	0,07	1,87	1,21
Prix d'achat de la seringue 3 pièces	0,13	0,13	0,13	0,13
Prix d'achat de l'aiguille	0,0123	0,0123	0,0123	0,0123
Prix d'achat de l'ampoule de sérum physiologique/G5	0,11	0,11	0,11	0,11
<b>Sous total 1 : dépenses pharmaceutiques</b>	<b>2,90 €</b>	<b>0,32 €</b>	<b>2,12 €</b>	<b>1,46 €</b>
Préparation par l'infirmière	0,92	0,92	0,92	0,92
Administration du médicament	0,92	0,92	0,92	0,92
Prescription par le médecin	1,098	1,098	1,098	1,098
<b>Sous total 2 : charges en personnel</b>	<b>2,94 €</b>	<b>2,94 €</b>	<b>2,94 €</b>	<b>2,94 €</b>
<b>Total</b>	<b>5,84 €</b>	<b>3,26 €</b>	<b>5,06 €</b>	<b>4,4 €</b>

**Tableau XVIII : Coût direct de prise en charge médicamenteuse curative par médicament administré en perfusion courte par patient**

	<b>Droleptan® dropéridol</b>	<b>Primpéran® métoclopramide</b>	<b>Zophren® ondansétron</b>	<b>Dexamethasone®</b>
Prix d'achat du produit	2,65	0,07	1,87	1,21
Prix d'achat du perfuseur	0,3	0,3	0,3	0,3
Prix d'achat du cathéter court	0,35	0,35	0,35	0,35
Prix d'achat de la poche de sérum physiologique/G5	0,56	0,56	0,56	0,56
<b>Sous total 1 : dépenses pharmaceutiques</b>	<b>3,86</b>	<b>1,28</b>	<b>3,08</b>	<b>2,42</b>
Préparation par l'infirmière	0,88	0,88	0,88	0,88
Administration du médicament	1,84	1,84	1,84	1,84
Prescription par le médecin	1,098	1,098	1,098	1,098
<b>Sous total 2 : charges en personnel</b>	<b>3,82</b>	<b>3,82</b>	<b>3,82</b>	<b>3,82</b>
<b>Total</b>	<b>7,68 €</b>	<b>5,1 €</b>	<b>6,9 €</b>	<b>6,24 €</b>

**Tableau XIX : Coût direct de prise en charge médicamenteuse par médicament administré par voie orale par patient**

Autres	Vogalene®	Primperan®
	Alizapride	Métoclopramide
Prix d'achat du produit	0,09	1,62
Prescription par le médecin	1,098	1,098
Préparation par l'infirmière	0,46	0,46
Administration du médicament	0,46	0,46
<b>Total</b>	<b>2,11 €</b>	<b>3,64 €</b>

### ***COÛT DIRECT DE PRISE EN CHARGE NON MÉDICAMENTEUSE DES NVPO PAR PATIENT***

#### ***Valorisation des tâches de prise en charge non médicamenteuse des NVPO***

**Tableau XX: valorisation des tâches de prise en charge non médicamenteuse**

	Temps moyen (minute)	Coût moyen (minute)	Coûts Totaux
Auscultation par un médecin	5	1,098	5,49 €
Rédaction de la prescription	1	1,098	1,10 €
Appel du médecin par l'infirmière	2	0,44	0,88 €
Enregistrement de l'évènement dans le dossier patient	2	0,44	0,88 €
Préparation d'un set de NVPO par l'infirmière	5	0,44	2,20 €
Commande de médicaments par l'infirmière	2	0,44	0,88 €
Pose d'une sonde gastrique	10	0,44	4,40 €
Mobilisation du patient par les ASH	5	0,35	1,75 €
Préparation et administration d'une boisson sucrée	5	0,35	1,75 €
Lavage du haricot par les ASH	4	0,35	1,40 €

La valorisation de chaque tâche effectuée par le personnel soignant lors de la prise en charge non médicamenteuse des NVPO a été établie à partir des temps moyens<sup>54</sup> de chaque tâche et du coût agent moyen 2006 (charges patronales comprise).

<sup>54</sup> Temps calculés sur la base de l'enquête des pratiques (annexe 4).

**Coût direct de prise en charge non médicamenteuse d'une nausée par patient**

Tableau XXI : Coût direct de prise en charge non médicamenteuse d'une nausée par patient

Coût d'une nausée	Coûts Totaux
Appel du médecin par l'infirmière	0,88 €
Enregistrement de l'évènement dans le dossier patient	0,88 €
Mobilisation du patient par les aides soignantes	1,75 €
Préparation et administration d'une boisson sucrée	1,75 €
<b>Total</b>	<b>5,26 €</b>

**Coût direct de la prise en charge non médicamenteuse d'un vomissement par patient selon les trois scénaris**

Tableau XXII : Coût direct de prise en charge non médicamenteuse d'un vomissement léger par patient

	Quantité	Coût unitaire	Coût total
Paquet de serviette en papier	0,25	0,82	0,21 €
Compresses non stériles	10	0,57	0,06 €
Ampoule de sérum physiologique	2	0,11	0,22 €
Flacon d'Eludril	0,25	0,57	0,14 €
Paire de gants	4	0,22	0,88 €
<b>Sous total 1 : dépenses pharmaceutiques</b>			<b>1,51 €</b>
Lavage du haricot par les ASH	4	0,35	1,40 €
Appel du médecin par l'infirmière			0,88 €
Enregistrement de l'évènement dans le dossier patient			0,88 €
Temps de présence de l'infirmière auprès du malade (explications, rassurer le patient, soutien)	10	0,44	4,40 €
<b>Sous total 2 : charges en personnel</b>			<b>7,56 €</b>
<b>Total</b>			<b>9,07 €</b>



Tableau XXIII : Coût direct de prise en charge non médicamenteuse d'un vomissement d'importance modérée par patient

	Nombre d'unité utilisée	Coût unitaire	Coût total
Paquet de serviette en papier	0,25	0,82	0,21 €
Paquet lingette de sol	0,5	1,23	0,62 €
Compresse non stériles	10	0,57	0,06 €
Ampoule de sérum physiologique	2	0,11	0,22 €
Flacon d'Eludril	0,25	0,57	0,14 €
Paire de gants	4	0,22	0,88 €
Dose de Sulfanios 20 ml	1	0,07	0,07 €
<b>Sous total 1 : dépenses pharmaceutiques</b>		<b>0,13</b>	<b>2,2 €</b>
Lavage du haricot par les ASH	4	0,35	1,40 €
Temps de présence de l'infirmière auprès du malade (explications, rassurer le patient, soutien)	20	0,46	9,20 €
Nettoyage du sol par les ASH	10	0,29	2,90 €
Appel du médecin par l'infirmière			0,88 €
Enregistrement de l'évènement dans le dossier patient			0,88 €
<b>Sous total 2 : charges en personnel</b>			<b>15,26 €</b>
<b>Total</b>			<b>17,46 €</b>

Tableau XXIV : Coût direct de prise en charge non médicamenteuse d'un vomissement sévère par patient

	Quantité	Coût unitaire	Coût total
Paquet de serviette en papier	0,25	0,82	0,21 €
Paquet lingette de sol	0,5	1,23	0,62 €
Compresse non stériles	0,5	0,57	0,06 €
Ampoule de sérum physiologique	2	0,11	0,22 €
Flacon d'Eludril®	0,25	0,57	0,14 €
Paire de gants	8	0,22	1,76 €
Dose de Sulfanios® 20 ml	1	0,07	0,07 €
<b>Sous total 1 : dépenses pharmaceutiques</b>			<b>3,08 €</b>
Temps de présence de l'infirmière auprès du malade (explications, rassurer le patient, soutien)	20	0,44	8,80 €
Nettoyage du sol par les ASH	10	0,35	3,50 €
Lavage du haricot par les ASH	4	0,35	1,40 €
Changement des draps (aides soignantes)	10	0,35	3,50 €
Utilisation d'un tissu usage unique de lavage du sol	1	3,33	3,33 €
Appel du médecin par l'infirmière	1	0,88	0,88 €
Enregistrement de l'évènement dans le dossier patient	1	0,88	0,88 €
Gants de toilette	1	1,58	1,58 €
Lingerie drap et tenues (kg)	4	1,007	4,03 €
<b>Sous total 2 : charges en personnel</b>			<b>27,9 €</b>
<b>Total</b>			<b>31 €</b>

## Annexe 6: Coûts spécifiques de prise en charge des NVPO par patient

### CHARGES ANNUELLES PHARMACEUTIQUES POUR LE CHU DE TOULOUSE

#### Charges annuelles communes

Tableau XXV : surfaces de la pharmacie utilisées pour la gestion, l'approvisionnement, le stockage et la distribution des médicaments et des DMS

SURFACES DES SITES DE LA PUI	Nombre de M <sup>2</sup>
Paule de Viguier (Purpan)	1800
Ranguetil	1183
Hôtel Dieu	900
Bastard	1000
Casselardit	40
<b>TOTAL</b>	<b>4923</b>

Tableau XXVI: Charges annuelles de structure (approvisionnement, la gestion et la dispensation du médicament et du DMS

CHARGES PAR TYPE	COÛT TOTAL BUDGET 2006	SURFACE TOTALE DU CHU (m <sup>2</sup> )	COÛT/m <sup>2</sup>	COÛT POUR LA PUI
LINGE HABILLEMENT	1874340	550000	3,41	16 777,05 €
EAU ENERGIE	11032973	550000	20,06	98 755,14 €
ENTRETIEN REPARATION IMMOBILIERE	4169319	550000	7,58	37 319,20 €
ENTRETIEN REPARATION MOBILIERE	2377417	550000	4,32	21 280,04 €
ASSURANCE	2251976	550000	4,09	20 157,23 €
FRAIS POSTAUX	2563048	550000	4,66	22 941,61 €
TRANSPORT	3774486	550000	6,86	33 785,08 €
BLANCHISSERIE EXTERIEUR	209400	550000	0,38	1 874,32 €
NETTOYAGE DU SOL	200508	550000	0,36	1 794,73 €
FRAIS TELEPHONIQUE	167804	550000	0,31	1 502,00 €
AMORTISSEMENT DES BÂTIMENTS	43668869	550000	79,40	390 876,08 €
TRAITEMENT DES DECHETS	102859	550000	0,19	920,68 €
<b>TOTAL CHARGES</b>			<b>131,62</b>	<b>647 983,15 €</b>

La clef de répartition des charges communes choisie est la surface en m<sup>2</sup> (la surface totale occupée par la gestion du médicament et du DMS a été évaluée dans le tableau XIX à partir de mesure sur site). A partir du coût total pour chaque type de charge (sources : rapport financier 2006 de l'établissement) et des données sur la surface totale du CHU (550 000 m<sup>2</sup>, source : contrôle de gestion de l'établissement), un coût au m<sup>2</sup> a été calculé pour chaque type de charge pour obtenir un coût total

*Charges annuelles pour le personnel (approvisionnement, gestion et dispensation du médicament et du DMS)*

Tableau XXVII : calcul des charges annuelle pour le personnel

Fonctions	DMS	Médicament	Direction du pôle	Total ETP	Coût horaire unitaire	Total annuel d'heure	Coût annuel par ETP	Coût total
Directeur	0	0	0,5	0,5	65,88	1575	103761	51 880,50 €
Adjoint Administratif	3	3,5	2,3	8,8	18,32	1575	28854	253 915,20 €
Cadre supérieur Infirmier	0	0	0,25	0,25	30,4	1575	47880	11 970,00 €
Infirmière spécialisée	2	0	0	2	31,07	1575	48935	97 870,50 €
Infirmière	1	0	0	1	26,3	1575	41423	41 422,50 €
Aide soignante	11	0	0	11	20,66	1575	32540	357 934,50 €
Cadre préparateur	1	3	0	4	24,7	1575	38903	155 610,00 €
Préparateur	5	29,7	0	34,7	21,5	1575	33863	1 175 028,75 €
Technicien de Laboratoire	0	2,6	0	2,6	29,7	1575	46778	121 621,50 €
Aide de Pharmacie	0	4,5	0	4,5	19,05	1575	30004	135 016,88 €
ASH	18	0	0	18	18,44	1575	29043	522 774,00 €
MAITRE OUVRIER	4	2	0	6	19,9	1575	31343	188 055,00 €
OPQ	4,8	2	0	6,8	19,9	1575	31343	213 129,00 €
OPS	5,6	0	0	5,6	19,9	1575	31343	175 518,00 €
Agent d'entretien spécialisé	12,5	0	0	12,5	18,44	1575	29043	363 037,50 €
Praticien Hospitalier	0,5	6,2	0,5	7,2	65,88	1575	103761	747 079,20 €
Interne en pharmacie	2	9	3	14	23,4	1751	40973	573 627,60 €
Assistant spécialiste	1	11	4	16	31,7	1575	49927	798840,00 €
Attaché	0	8	0	8	36,4	1575	57330	458 640,00 €
<b>Total</b>	<b>71,4</b>	<b>81,5</b>	<b>10,55</b>	<b>163,45</b>	<b>550,54</b>		<b>871219</b>	<b>6 442 970,63 €</b>

Ces données sont issues du rapport d'activité de la PUI 2005. Seul le personnel affecté à l'approvisionnement, la gestion et la dispensation du médicament et du DMS sont répertoriées dans ce tableau (le management a été également inclus). Le personnel dédié à la préparation de poches de nutrition parentérale et de médicaments cytostatiques n'a pas été inclus, tout comme l'activité de rétrocessions et d'essais cliniques. Le taux horaire agent est un taux brut (charges patronales incluses).

## Charges annuelles d'informatisation et de stockage

Tableau XXVIII : charges annuelles d'informatisation et de stockage de la pharmacie

Type de matériel	COUT UNITAIRE ANNUEL	NOMBRE D'UNITE SUR LA PUI	COUT TOTAL
MAINTENANCE ORDINATEUR	2219	130	288 470,00 €
CONSOMMABLE INFORMATIQUE	80832	1	80 832,00 €
STOCQUEURS RANGUEIL AMORTISSEMENT	3931	6	23 586,00 €
STOCQUEURS PURPAN AMORTISSEMENT	4580	7	32 060,00 €
STOCQUEURS BASTARD AMORTISSEMENT	3931	1	3 931,00 €
MAINTENANCE DES STOCQUEURS	20000	1	20 000,00 €
HOMERUS AMORTISSEMENT	76000	1	76 000,00 €
CONSOMMABLE	20000	1	20 000,00 €
MAINTENANCE 2006 HOMERUS	55000	1	55 000,00 €
<b>TOTAL</b>			<b>599 879,00 €</b>

L'approvisionnement, la gestion et la dispensation du médicament et des DMS a été informatisée, ce qui suppose du matériel informatique, des coûts logiciel, mais également des coûts de maintenance et du consommables (cartouches, papier, etc.). Les coûts d'acquisition amortis sur 5 ans du matériel informatique n'ont pas été inclus puisque ceux-ci étaient trop complexe à considérer (le parc informatique de la pharmacie est relativement hétérogène concernant les dates acquisition). Une partie de ces coûts concernent la mécanisation du stockage et de la distribution. Les coûts liés aux automates de stockage (« stockeur ») et à l'automate de distribution (HOMERUS) ont été ajoutés intégralement (acquisition amortie sur 5 ans, maintenance, consommables).

## Total des charges annuelles pharmaceutiques

Tableau XXIX : total des charges annuelles pharmaceutiques

Type de charges	COUT
Charges communes	647 983 €
Charges en personnel	6 442 971 €
Charge d'informatisation de la pharmacie et du stockage	599 879 €
Coût total	7 690 832 €

## **COUT SPECIFIQUE DE PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE DES NVPO PAR PATIENT**

Chacun de ces tableaux détaille le coût par UCD (un UCD par patient).

**Tableau XXX : Coût spécifique de prise en charge médicamenteuse prophylactique par médicament administré par voie IVL par patient**

	<b>Droleptan® dropéridol</b>	<b>Primpéran® métoclopramide</b>	<b>Zophren® ondansétron</b>	<b>Dexamethasone®</b>
Prix d'achat du produit	2,65	0,07	1,87	1,21
Prix d'achat de la seringue 3 pièces	0,13	0,13	0,13	0,13
Prix d'achat de l'aiguille	0,0123	0,0123	0,0123	0,0123
Prix d'achat de l'ampoule de sérum physiologique/G5	0,11	0,11	0,11	0,11
<b>Sous total 1 : dépenses pharmaceutiques</b>	<b>2,90</b>	<b>0,32</b>	<b>2,12</b>	<b>1,46</b>
<b>Charges indirectes d'achat pharmaceutiques</b>	0,38	0,04	0,28	0,19
<b>Sous total 2 : coût d'achat</b>	<b>3,28</b>	<b>0,36</b>	<b>2,4</b>	<b>1,65</b>
Préparation par l'infirmière	0,92	0,92	0,92	0,92
Administration du médicament	0,92	0,92	0,92	0,92
Prescription par le médecin	1,098	1,098	1,098	1,098
<b>Sous total 3 : charges en personnel</b>	<b>2,94</b>	<b>2,94</b>	<b>2,94</b>	<b>2,94</b>
<b>Total sans charge</b>	<b>6,22</b>	<b>3,3</b>	<b>5,34</b>	<b>4,59</b>
Charges de l'établissement	1,68	0,89	1,44	1,24
<b>TOTAL avec charges établissement</b>	<b>7,9 €</b>	<b>4,19 €</b>	<b>6,78 €</b>	<b>5,83 €</b>

**Tableau XXXI : Coût spécifique de prise en charge curative médicamenteuse par médicament administré en perfusion courte par patient**

	<b>Droleptan® dropéridol</b>	<b>Priméran® métoclopramide</b>	<b>Zophren® ondansétron</b>	<b>Dexamethasone</b>
Prix d'achat du produit	2,65	0,07	1,87	1,21
Prix d'achat du perfuseur	0,3	0,3	0,3	0,3
Prix d'achat du cathéter court	0,35	0,35	0,35	0,35
Prix d'achat de la poche de sérum physiologique/G5	0,56	0,56	0,56	0,56
<b>Sous total 1 : dépenses pharmaceutiques</b>	<b>3,86</b>	<b>1,28</b>	<b>3,08</b>	<b>2,42</b>
<b>Charges indirectes d'achat pharmaceutique</b>	<b>0,5</b>	<b>0,16</b>	<b>0,40</b>	<b>0,31</b>
<b>Sous total 2 : coût d'achat</b>	<b>4,36</b>	<b>1,44</b>	<b>3,48</b>	<b>2,74</b>
Préparation par l'infirmière	0,88	0,88	0,88	0,88
Administration du médicament	1,84	1,84	1,84	1,84
Prescription par le médecin	1,098	1,098	1,098	1,098
<b>Sous total 3 : charges en personnel</b>	<b>3,82</b>	<b>3,82</b>	<b>3,82</b>	<b>3,82</b>
<b>Total sans charge</b>	<b>8,18</b>	<b>5,26</b>	<b>7,30</b>	<b>6,56</b>
<b>Charges indirectes variables de l'établissement</b>	<b>2,21</b>	<b>1,42</b>	<b>1,97</b>	<b>1,77</b>
<b>TOTAL avec charges indirectes variables</b>	<b>10,4 €</b>	<b>6,7 €</b>	<b>9,27 €</b>	<b>8,33 €</b>

**Tableau XXXII : Coût spécifique de prise en charge curative médicamenteuse par médicaments administrés par voie orale par patient**

	<b>Vogalene® Alizapride</b>	<b>Priméran® Métoclopramide</b>
Prix d'achat du produit	0,09	1,62
<b>Charges indirectes d'achat pharmaceutiques</b>	<b>0,01</b>	<b>0,21</b>
<b>Sous total 1 : coût d'achat</b>	<b>0,1</b>	<b>1,83</b>
Prescription par le médecin	1,098	1,098
Préparation par l'infirmière	0,46	0,46
Administration du médicament	0,46	0,46
<b>Sous total 2 : charges en personnel</b>	<b>2,02</b>	<b>2,02</b>
<b>Total sans charge</b>	<b>2,12</b>	<b>3,85</b>
<b>Charges indirectes variables de l'établissement</b>	<b>0,57</b>	<b>1,04</b>
<b>TOTAL avec charges indirectes variables</b>	<b>2,69 €</b>	<b>4,89 €</b>

## COUT DE LA PRISE EN CHARGE NON MEDICAMENTEUSE

### Valorisation des tâches de prise en charge non médicamenteuse des NVPO

Tableau XXXIII: valorisation des tâches de prise en charge non médicamenteuse

	Temps moyen (minute)	Coût moyen (minute)	Coûts Totaux
Auscultation par un médecin	5	1,098	5,49 €
Rédaction de la prescription	1	1,098	1,10 €
Appel du médecin par l'infirmière	2	0,44	0,88 €
Enregistrement de l'évènement dans le dossier patient	2	0,44	0,88 €
Préparation d'un set de NVPO par l'infirmière	5	0,44	2,20 €
Commande de médicaments par l'infirmière	2	0,44	0,88 €
Pose d'une sonde gastrique	10	0,44	4,40 €
Mobilisation du patient par les ASH	5	0,35	1,75 €
Préparation et administration d'une boisson sucrée	5	0,35	1,75 €
Lavage du haricot par les ASH	4	0,35	1,40 €

La valorisation de chaque tâche effectuée par le personnel soignant lors de la prise en charge non médicamenteuse des NVPO a été établie à partir des temps rationnels<sup>55</sup> de chaque tâche et du coût agent moyen 2006 (charges patronales comprise). Ce sont ces coûts qui servent de base à la détermination du coût de revient spécifique des évènements.

### Coût spécifique moyen de prise en charge non médicamenteuse d'une nausée

Tableau XXXIV : Coût spécifique moyen de prise en charge non médicamenteuse d'une nausée par patient

Coût d'une nausée	Coûts Totaux
Appel du médecin par l'infirmière	0,88 €
Enregistrement de l'évènement dans le dossier patient	0,88 €
Mobilisation du patient par les aides soignantes	1,75 €
Préparation et administration d'une boisson sucrée	1,75 €
<b>Total sans charge</b>	<b>5,26 €</b>
Charges indirectes variables de l'établissement	1,42 €
<b>TOTAL avec charges indirectes variables</b>	<b>6,68 €</b>

<sup>55</sup> Temps calculés sur la base de l'enquête des pratiques (annexe 4) considéré comme conforme à ce qui peut être envisagé dans la pratique.

***Coût spécifique moyen de prise en charge non médicamenteuse d'un vomissement par patient selon les trois scénaris***

**Tableau XXXV : Coût spécifique moyen de prise en charge non médicamenteuse d'un vomissement léger par patient**

	<b>Quantité</b>	<b>Coût unitaire</b>	<b>Coût total</b>
Paquet de serviette en papier	0,25	0,82	0,21 €
Compresse non stériles	10	0,57	0,06 €
Ampoule de sérum physiologique	2	0,11	0,22 €
Flacon d'Eludril	0,25	0,57	0,14 €
Paire de gants	4	0,22	0,88 €
<b>Sous total 1 : dépenses pharmaceutiques</b>			<b>1,51 €</b>
<b>Charges indirectes d'achat pharmaceutique</b>		0,13	0,2 €
<b>Sous total 2 : coût d'achat</b>			<b>1,71 €</b>
Lavage du haricot par les ASH	4	0,35	1,40 €
Appel du médecin par l'infirmière			0,88 €
Enregistrement de l'évènement dans le dossier patient			0,88 €
Temps de présence de l'infirmière auprès du malade (explications, rassurer le patient, soutien)	10	0,44	4,40 €
<b>Sous total 3 : charges en personnel</b>			<b>7,56 €</b>
<b>Total sans charge</b>			<b>9,27 €</b>
<b>Charges indirectes variables de l'établissement</b>		0,27	2,5 €
<b>TOTAL avec charges indirectes variables</b>			<b>11,76 €</b>



**Tableau XXXVI : Coût spécifique moyen de prise en charge non médicamenteuse d'un vomissement d'importance modéré par patient**

	<b>Quantité</b>	<b>Coût unitaire</b>	<b>Coût total</b>
Paquet de serviette en papier	0,25	0,82	0,21 €
Paquet lingette de sol	0,5	1,23	0,62 €
Compresse non stériles	10	0,57	0,06 €
Ampoule de sérum physiologique	2	0,11	0,22 €
Flacon d'Eludril	0,25	0,57	0,14 €
Paire de gants	4	0,22	0,88 €
Dose de Sulfanios 20 ml	1	0,07	0,07 €
<b>Sous total 1 : dépenses pharmaceutiques</b>			<b>2,2 €</b>
<b>Charges indirectes d'achat pharmaceutique</b>		0,13	0,28 €
<b>Sous total 2 : coût d'achat</b>			<b>2,49 €</b>
Lavage du haricot par les ASH	4	0,35	1,40 €
Temps de présence de l'infirmière auprès du malade (explications, rassurer le patient, soutien)	20	0,46	9,20 €
Nettoyage du sol par les ASH	10	0,29	2,90 €
Appel du médecin par l'infirmière			0,88 €
Enregistrement de l'évènement dans le dossier patient			0,88 €
<b>Sous total 3 : charges en personnel</b>			<b>15,26 €</b>
<b>Total sans charge</b>			<b>17,74 €</b>
<b>Charges indirectes variables de l'établissement</b>		0,27	4,78 €
<b>TOTAL avec charges indirectes variables</b>			<b>22,53 €</b>

**Tableau XXXVII : Coût spécifique moyen de prise en charge non médicamenteuse d'un vomissement sévère par patient**

	Quantité	Coût unitaire	Coût total
Paquet de serviette en papier	0,25	0,82	0,21 €
Paquet lingette de sol	0,5	1,23	0,62 €
Compresse non stériles	0,5	0,57	0,06 €
Ampoule de sérum physiologique	2	0,11	0,22 €
Flacon d'Eludril®	0,25	0,57	0,14 €
Paire de gants	8	0,22	1,76 €
Dose de Sulfanios® 20 ml	1	0,07	0,07 €
<b>Sous total 1 : dépenses pharmaceutiques</b>			<b>3,08 €</b>
<b>Charges indirectes d'achat pharmaceutique</b>		0,13	0,4 €
<b>Sous total 2 : coût d'achat</b>			<b>3,48 €</b>
Temps de présence de l'infirmière auprès du malade (explications, rassurer le patient, soutien)	20	0,44	8,80 €
Nettoyage du sol par les ASH	10	0,35	3,50 €
Lavage du haricot par les ASH	4	0,35	1,40 €
Changement des draps (aides soignantes)	10	0,35	3,50 €
Utilisation d'un tissu usage unique de lavage du sol	1	3,33	3,33 €
Appel du médecin par l'infirmière	1	0,88	0,88 €
Enregistrement de l'évènement dans le dossier patient	1	0,88	0,88 €
Gants de toilette	1	1,58	1,58 €
Lingerie drap et tenues (kg)	4	1,007	4,03 €
<b>Sous total 3 : charges en personnel</b>			<b>27,9 €</b>
<b>Total sans charge</b>			<b>31,4 €</b>
<b>Charges indirectes variables de l'établissement</b>		0,27	8,47 €
<b>TOTAL avec charges indirectes variables</b>			<b>39,9 €</b>

# INDEX

<b>A</b>	
achats.....	44
actualisation.....	49
<b>C</b>	
calcul des coûts.....	46
centres d'analyse.....	46
charges.....	44, 45
charges directes.....	46
charges fixes.....	47, 74
charges incorporables.....	44
charges indirectes.....	46, 50, 73
charges indirectes variables.....	73
charges variables.....	47, 48
clef.....	73
comptabilité analytique.....	44
comptabilité de gestion	
comptabilité analytique.....	44
conséquences.....	49
coût.....	39, 51
coût unitaire.....	51
coût variable.....	47
coûts.....	44, 50, 52, 67
coûts cachés.....	39
coûts complets.....	45, 46
coûts d'opportunité.....	73
coûts directs.....	47, 49, 50, 67, 69, 71
coûts directs médicaux.....	54
Coûts fixes.....	46
coûts indirects.....	47, 49, 50, 54
coûts intangibles.....	49, 54
coûts marginaux.....	46, 48
coûts médicaux.....	52
coûts moyens.....	71
Coûts moyens.....	46
coûts partiels.....	45, 46, 47
coûts spécifiques.....	47, 73
Coûts spécifiques.....	73
Coûts totaux.....	46
coûts variables.....	46
<b>F</b>	
frais.....	44
<b>G</b>	
GHM.....	52
GHS.....	52
<b>H</b>	
horizons temporels.....	42
<b>M</b>	
méthode de l'affectation globale.....	73
méthode de la disposition à payer.....	49
méthode des coûts complets.....	46
Méthodes des coûts partiels.....	47
microcosting.....	51, 67
<b>N</b>	
nœuds aléatoires.....	41
nœuds de choix.....	41
nœuds terminaux.....	41
<b>P</b>	
perspective.....	48, 52
préférences.....	39
prix.....	44, 51, 69
<b>Q</b>	
QALY.....	38
<b>R</b>	
ratios.....	49
<b>S</b>	
score de risque.....	60
<b>T</b>	
tarification.....	52
<b>U</b>	
unité d'œuvre.....	46
utilité.....	38, 44, 50
<b>V</b>	
validité externe.....	51
valorisation.....	49

# REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Bjerre, L. and J. Le lorier, *Expressing the magnitude of adverse effects in case-control studies : "the number of patients needed to be treated for one additional patient to be harmed"*. BMJ, 2000. **320**: p. 503-506.
2. Tramer, M.R., *A rational approach to the control of postoperative nausea and vomiting: evidence from systematic reviews. Part II. Recommendations for prevention and treatment, and research agenda*. 2001. p. 14-19.
3. Fletcher, D. and V. Martinez, *Gestion des effets secondaires du traitement morphinique : nausées, vomissements, iléus postopératoire et rétention d'urine*, SFAR, Editor. 2005, SFAR. p. 12.
4. Jendoubi, M., *Avons-nous réellement besoin d'une gestion de la qualité ?* Oxymag, 2006. **89**: p. 14-16.
5. Leslie, J., *How can we best prevent or treat postoperative nausea and vomiting*. Curr Opin Anaesthesiol, 2001. **14**: p. 623-627.
6. Apfel, C.C., N. Roewer, and K. Korttila, *How to study postoperative nausea and vomiting*. Acta Anaesthesiol Scand, 2002. **46**(8): p. 921-8.
7. Macario, A., et al., *Which Clinical Anesthesia Outcomes Are Important to Avoid? The Perspective of Patients*. Anesth Analg, 1999. **89**: p. 652-658.
8. Van den Bosch, J.E., et al., *Effect of postoperative experiences on willingness to pay to avoid postoperative pain, nausea, and vomiting*. Anesthesiology, 2006. **104**(5): p. 1033-1039.
9. Pierre, S. and G. Corno, *Nausées et vomissements postopératoires de l'adulte*. Annales Françaises d'Anesthésie Réanimation, 2003. **22**: p. 119-129.
10. Diemunsch, P. and Z. Laalou, *Nausées et vomissements postopératoires*. 2005.
11. Richecoeur, M., et al., *Vomissements : étiologies et conduite à tenir*. Encyclopédie Médico-chirurgicale, 2004. **9**(1).
12. Golembiewski, J., E. Chernin, and T. Chopra, *Prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting*. Am J Health Syst Pharm, 2005. **62**: p. 1247-1260.
13. Knapp, R. and H. Beecher, *Postanesthetic nausea, vomiting and retching : evaluation of antiemetic drugs dimenhydrat (dramamine), chlorpromazine, and pentobarbital sodium*. Jama, 1956. **5**: p. 376-385.
14. Kovac, A.L., *Prevention and Treatment of Postoperative Nausea and Vomiting*. Drugs, 2000. **59**(2): p. 213-243.
15. Borgeat, A., G. Ekatodramis, and C. Schenker, *Postoperative Nausea and Vomiting in regional Anesthesia : a review*. Anesthesiology, 2003. **98**(2): p. 530-547.
16. Kerger, H., et al., *Patients'willingness to pay for anti-emetic treatment*. Acta Anaesthesiol Scand, 2007. **51**(1): p. 38-43.
17. Tramer, M. and D. Phil, *What's new in PONV therapy ?*, in *Nouvelles techniques en anesthésie générale* J.E.P. U., Editor. 1998, CRI: St Germain en Laye. p. 177-186.
18. American Society of PeriAnesthesia Nurses, *ASPAN'S Evidence-Based Clinical Practice Guideline for the Prevention and/or Management of PONV/PDNL* Journal of PeriAnesthesia Nursing, 2006. **21**(4): p. 230-250.
19. Apfel, C.C., P. Kranke, and L.H. Eberhart, *Comparison of predictive models for postoperative nausea and vomiting*. 2002. p. 286-287.

20. Ramsay, T., P.F. Mc Donald, and E.B. Faragher, *The menstrual cycle and nausea vomiting after wisdom teeth extraction*. Can J Anaesth, 1994. **41**(9): p. 798-801.
21. Apfel, C.C., et al., *A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers*. Anesthesiology, 1999. **91**(3): p. 693-700.
22. Gan, T.J., et al., *Consensus Guidelines for Managing Postoperative Nausea and Vomiting*. Anesth Analg, 2003. **97**: p. 62-71.
23. Van den Bosch, J.E., et al., *Does measurement of preoperative anxiety have added value for predicting postoperative nausea and vomiting?* Anesth Analg, 2005. **100**(5): p. 1525-32, table of contents.
24. Wang, S.M. and Z.N. Kain, *Preoperative Anxiety and Postoperative Nausea and Vomiting in Children: Is There an Association?* Anesth Analg, 2000. **90**: p. 571-5.
25. Koivuranta, M., et al., *A survey of postoperative nausea and vomiting*. Anaesthesia, 1997. **52**(5): p. 443-449.
26. Apfel, C., *Volatile anaesthetics may be the main cause of early but not delayed postoperative vomiting: a randomized controlled trial of factorial design*. British Journal of Anaesthesia, 2002. **88**(5): p. 659-668.
27. Visser, K., et al., *Randomized controlled trial of total intravenous anesthesia with propofol versus inhalation anesthesia with isoflurane-nitrous oxide: postoperative nausea with vomiting and economic analysis*. Anesthesiology, 2001. **95**(3): p. 616-26.
28. Maharaj, C.H., et al., *Preoperative Intravenous Fluid Therapy Decreases Postoperative Nausea and Pain in High Risk Patients*. 2005, IARS.
29. Pierre, S., H. Benais, and J. Pouymayou, *Apfel's simplified score may favourably predict the risk of postoperative nausea and vomiting*. Can J Anaesth, 2002. **49**(3): p. 237-42.
30. Mitchelson, F., *Pharmacological agents affecting emesis. A review (Part I)*. Drugs, 1992. **43**(3): p. 295-315.
31. Carlisle, J. and C. Stevenson, *Drugs for preventing Nausea and Vomiting*, in *The cochrane collaboration*. 2006, Wiley & Son.
32. Tramer, M., A. Moore, and H. McQuay, *Meta-analytic comparison of prophylactic antiemetic efficacy for postoperative nausea and vomiting: propofol anaesthesia vs omitting nitrous oxide vs total iv anaesthesia with propofol*. British Journal of Anaesthesia, 1997. **78**(3): p. 256-259.
33. Carlisle, J., *Preventing postoperative nausea and vomiting : prevention in context*. British Medical Journal, 2006. **333**: p. 313-314.
34. Lee, A. and M.L. Done, *The Use of Nonpharmacologic Techniques to Prevent Postoperative Nausea and Vomiting: A Meta-Analysis*. Am J Health Syst Pharm, 1999.
35. Habib, A.S. and T.J. Gan, *Evidence-based management of postoperative nausea and vomiting: a review [Le traitement des nausees et des vomissements postoperatoires fonde sur des donnees probantes: une revue]*. General anesthesia, 2004. **51**(4): p. 326-341.
36. White, P.F., et al., *Transdermal scopolamine : an alternative to ondansétron and dropéridol for the prevention of postoperative and postdischarge emetic symptoms*. Ambulatory Anesthesia, 2007. **104**(1): p. 92-96.
37. Diemunsch, P., et al., *Single-dose aprepitant vs ondansetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a randomized, double-blind Phase III trial in patients undergoing open abdominal surgery*. British Journal of Anaesthesia, 2007. **99**(2): p. 202-211.
38. Rajeeva, V., et al., *Comparison of ondansetron with ondansetron and dexamethasone in prevention of PONV in diagnostic laparoscopy*. Can J Anaesth, 1999. **46**: p. 40-44.

39. Wang, J., S. Ho, and J. Tzeng, *The effect of timing of dexamethasone administration on its efficacy as a prophylactic antiemetic for postoperative nausea vomiting*. *Anesth Analg*, 2000. **91**: p. 136-139.
40. Henzi, I., B. Walder, and M.R. Tramer, *Dexamethasone for the Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting: A Quantitative Systematic Review*. *Anesth Analg*, 2000. **90**: p. 186-194.
41. Lee, Y., et al., *A dose ranging study of dexamethasone for preventing patient-controlled analgesia-related nausea and vomiting: a comparison of droperidol with saline*. *Anesth Analg*, 2004. **98**(4): p. 1066-71, table of contents.
42. Bianchin, A., A. De Luca, and A. Caminiti, *Postoperative vomiting reduction after laparoscopic cholecystectomy with single dose of dexamethasone*. *Minerva Anesthesiology*, 2007. **73**: p. 343-346.
43. Henzi, I., B. Walder, and M.R. Tramer, *Metoclopramide in the prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review of randomized, placebo-controlled studies*. *British Journal of Anaesthesia*, 1999. **83**(5): p. 761-771.
44. Wallenborn, J., et al., *Prevention of postoperative nausea and vomiting by metoclopramide combined with dexamethasone : randomised double blind multicentre trial*. *British Medical Journal*, 2006. **12**(333): p. 324-330.
45. Parlow, J.L., et al., *Single-dose haloperidol for the prophylaxis of postoperative nausea and vomiting after intrathecal morphine*. *Anesth Analg*, 2004. **98**(4): p. 1072-6.
46. Domino, K.B., et al., *Comparative Efficacy and Safety of Ondansetron, Droperidol, and Metoclopramide for Preventing Postoperative Nausea and Vomiting: A Meta-Analysis*. 1999. p. 1370.
47. La Revue Prescrire, *Troubles graves du rythme cardiaque sous dropéridol (droleptan) injectable*. *Prescrire*, 1997. **17**(175): p. 505.
48. La Revue Prescrire, *Arrêt mondial du Dropéridol*. *Prescrire*, 2001. **21**(215): p. 192.
49. Habib, A.S. and T.J. Gan, *Food and Drug Administration Black Box Warning on the Perioperative Use of Droperidol: A Review of the Cases*. *Anesth Analg*, 2003.
50. White, P.F., *Droperidol: A Cost-Effective Antiemetic for Over Thirty Years*. *Anesth Analg*, 2002. **95**: p. 789-90.
51. Zhang, Y., Z. Luo, and P.F. White, *A Model for Evaluating Droperidol's Effect on the Median QTc Interval*. *Anesth Analg*, 2004. **98**: p. 1330-1335.
52. Charbit, B., et al., *Prolongation of QTc interval after postoperative nausea and vomiting treatment by droperidol or ondansetron*. *Anesthesiology*, 2005. **102**(6): p. 1094-100.
53. Finn, A.L., *Toxicity and side effects of ondansetron*. *Seminars in oncology*, 1992. **19**(4 Suppl 10): p. 53-60.
54. Tang, J., *The effect of timing of ondansetron administration on its efficacy, cost-effectiveness, and cost-benefit as a prophylactic antiemetic in the ambulatory setting*. *Anesth Analg*, 1998. **86**: p. 274-282.
55. Ho, K.Y. and J.W. Chiu, *Multimodal antiemetic therapy and emetic risk profiling*. *Annals Academy of Medicine*, 2005. **34**(2): p. 196-205.
56. Koenig, A., *Ondasétron par voie orale : évaluation de l'efficacité sur la prévention des nausées vomissements post-opératoires chez les patientes à risque en coeliochirurgie gynécologique*, in *Medecine*. 2004, *Medecine: Clermont Ferrand*. p. 95.
57. Cohen, I.T., et al., *Ondansetron oral disintegrating tablets: acceptability and efficacy in children undergoing adenotonsillectomy*. *Anesth Analg*, 2005. **101**(1): p. 59-63.
58. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, *Martindales : the complete drugs reference*, ed. *Medecinescomplete*. 2006: *Pharmaceutical Press*.
59. La Revue Prescrire, *Droperidol IV et nausées vomissements en postopératoire : pas mieux qu'un autre neuroleptique*. *Prescrire*, 2000. **20**(207): p. 1-5.

60. Fuzier, R. and J. Sénard, *Les sétrons sont-ils les anti-émétiques de première intention à associer aux antalgiques pour prévenir les nausées et/ou vomissements postopératoires*. BIP, 2007. **14**(2): p. 11.
61. Pickering, G., et al., *Analgesic effect of acetaminophen in humans: First evidence of a central serotonergic mechanism*. Clinical pharmacology and therapeutics, 2006. **79**(4): p. 371-378.
62. Eberhart, L., et al., *Systematic review on the recurrence of postoperative nausea and vomiting after first episode in the recovery room-implications for the treatment of PONV and related clinical trials*. Anesthesiology, 2006. **6**(14): p. 1471.
63. Mckeage, K., D. Simpson, and A. Wagstaff, *Intravenous droperidol : a review of its use in the management of postoperative nausea and vomiting*. Drugs, 2006. **66**(16): p. 2123-2147.
64. Apfel, C.C., et al., *A Factorial Trial of Six Interventions for the Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting*. The New England Journal of Medicine, 2004. **350**(24): p. 2441-2451.
65. Palazzo, M. and R. Evans, *Logistic regression analysis of fixed patient factors for postoperative sickness: a model for risk assessment*. British Journal of Anaesthesia, 1993. **70**(2): p. 135-40.
66. White, P.F. and M.F. Watcha, *Postoperative Nausea and Vomiting: Prophylaxis Versus Treatment*. Anesth Analg, 1999. **89**(6): p. 1337.
67. Benamouzig, D., *La santé au miroir de l'économie: une histoire de l'économie de la santé en France*. 2005: Presses universitaires de France.
68. Robinson, R., « *Economic Evaluation and Health Care* ». British Journal of Medicine, 1993. **307**: p. 670-675.
69. Launois, R., *La qualité coûte cher*. Thérapie, 2001. **56**(2): p. 93-98.
70. Beresniak, A. and G. Bouvenot, *De l'intérêt de la pharmacoeconomie*. La presse médicale, 2000. **29**(23): p. 1299-1301.
71. Beresniak, A., G. Duru, and J.P. Auray, *Economie de la santé*. 1992: Masson.
72. Clemens, K., et al., *Methodological and conduct principles for pharmacoeconomic research*. Pharmacoeconomics, 1995. **8**(2): p. 169-174.
73. Collège des économistes de la santé. *Guide méthodologique pour l'évaluation économique des stratégies de santé*. in *Recommandations pédagogiques*. 2003.
74. Drummond, M.F. and M. Bauchet, *Méthodes d'évaluation économique des programmes de santé*. 1998: Economica. 331.
75. Gallais, S., et al., *Evaluation comparative des coûts des différents protocoles anesthésiques de prise en charge médicale d'une chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle*. 2001. p. 241-6.
76. O'brien, B. and J. Viramontes, *Willingness to pay : a valid and reliable measure of health state preference*. Medical Decision Making, 1994. **14**: p. 289-297.
77. Diemunsch, P. and A. Diemunsch, *Economics of antiemetics*. Curr Opin Anaesthesiol, 2002. **15**: p. 233-237.
78. Purhonen, S., et al., *Efficacy and costs of 3 anesthetic regimens in the prevention of postoperative nausea and vomiting*. J Clin Anesth, 2006. **18**(1): p. 41-45.
79. Miller, D.R. and M. Tierney, *Observational studies and "real world" anesthesia pharmacoeconomics/Les études par observation et la réalité pharmacoeconomique de l'anesthésie*. Can J Anaesth, 2002. **49**(4): p. 329-334.
80. Edwards, S., H. Campbell, and J. Plumb, *Cost utility analysis comparing meropenem with imipenem plus cilastatin in the treatment of severe infections in intensive care*. The European Journal of Health Economics, 2006. **7**(1): p. 72-85.
81. Agro, K.E., et al., *Sensitivity analysis in health economic and pharmacoeconomic studies*. Pharmacoeconomics, 1997. **11**(1): p. 75-88.
82. Sacristan, J.A., et al., *Use of confidence intervals and sample size calculations in health economic studies*. The Annals of Pharmacotherapy, 1995. **29**(7-8): p. 719-25.

83. Einarson, T.R., S.R. Arikian, and J.J. Doyle, *Rank-order Stability Analysis (ROSA): Testing Pharmacoeconomic Data*. Medical Decision Making, 1995. **15**(4): p. 367.
84. Binam, F., et al., *Coûts de l'anesthésie selon la technique*, in SARANF. 2001: Cotonou.
85. Vitez, T.S., *Principles of cost analysis*. J Clin Anesth, 1994. **6**(5): p. 357-63.
86. Mendoza, C., et al., *Coûts et décisions*. Les cours du haut enseignement de la gestion, ed. Gualino. Vol. 247. 2002, Paris: Montchrestien.
87. Launois, R., *Un coût, des coûts, quels coûts*. Journal d'économie Médicale, 1999. **17**(1): p. 77-82.
88. Watcha, M. and P.F. White, *Economics of anesthetic practices*. Anesthesiology, 1997. **86**: p. 1170-1196.
89. Le Gales, C. and A. Triomphe, *L'évaluation économique des interventions en santé publique: principes et limites*. Revue épidémiologique et santé publique, 1991. **39**: p. S15-S29.
90. Launois, R., *Analyse de l'impact budgétaire d'un traitement*. Collèges des économistes de la santé, 2001. **Guide Méthodologique pour l'Evaluation Economique des stratégies de la santé**: p. 12.
91. Woronoff Lemsli, M., P. Demoly, and C. Le Pen, *Approche pharmaco-économique et illustrations en milieu hospitalier*. Journal de Pharmacie Clinique, 2000. **19**(1): p. 53-8.
92. Raftery, J., *Costing in economic evaluation*. British Medical Journal 2000. **320**: p. 1597.
93. Heerey, A., et al., *Microcosting versus DRGs in the provision of cost estimates for use in pharmacoeconomic evaluation*. Expert Revue of Pharmacoeconomics Outcomes Research, 2002. **2**: p. 29-33.
94. Tiret, I. and V. Legros, *Interventions pharmaceutiques dans les essais cliniques. Actes réalisés au CHRU de Caen: évaluation de leur utilité et de leur coût*. Le pharmacien hospitalier, 2002. **37**: p. 31-4.
95. Tual, L., et al., *Dépenses médicamenteuses induites par les médecins anesthésistes-réanimateurs*. Annales Françaises d'Anesthésie Réanimation, 1999. **18**(3): p. 368-375.
96. Lachaine, J., *Therapeutic options for the prevention and treatment of Postoperative Nausea and Vomiting*. Pharmacoeconomics 2006. **24**(10): p. 955-970.
97. Watcha, M. and I. Smith, *Cost effectiveness analysis of antiemetic therapy for ambulatory surgery*. J Clin Anesth, 1994. **6**: p. 370-377.
98. Diez, L., *Assessing the willingness of parents to pay for reducing postoperative emesis in children*. Pharmacoeconomics, 1998. **13**(5 Pt 2): p. 589-595.
99. Gan, T.J., et al., *How much are patients willing to pay to avoid intraoperative awareness?* J Clin Anesth, 2003. **15**(2): p. 108-112.
100. Gan, T.J. and F. Sloan, *How Much Are Patients Willing to Pay to Avoid Postoperative Nausea and Vomiting?* 2001. **92**(2): p. 393.
101. Lee, A., et al., *A comparison of patients' and health care professionals' preferences for symptoms during immediate postoperative recovery and the management of postoperative nausea and vomiting*. Anesth Analg, 2005. **100**(1): p. 87-93.
102. Hill, R.P., et al., *Cost-effectiveness of prophylactic antiemetic therapy with ondansetron, droperidol, or placebo*. Anesthesiology, 2001. **45**(1): p. 958-967.
103. Launois, R., et al., *Cost effectiveness of ondansetron and metoclopramide in the treatment of Post-Operative Nausea and Vomiting in Patients undergoing elective surgery*. Journal of Applied Therapeutic Research, 1998. **2**: p. 15-22.
104. Pueyo, F.J., et al., *cost-effectiveness of three combinaisons of antiemetics in the prevention of postoperative nausea and vomiting*. British Journal of Anaesthesia, 2003. **91**(4): p. 589-592.
105. Tang, J., M.F. Watcha, and P.F. White, *A Comparison of Costs and Efficacy of Ondansetron and Droperidol as Prophylactic Antiemetic Therapy for Elective Outpatient Gynecologic Procedures*. Anesth Analg, 1996. **83**: p. 304-13.



106. Odin, I., et al., *Nausées-vomissements postopératoires(NVPO): avantage et coût d'un programme d'assurance qualité. Partie I: en salle de surveillance post-interventionnelle.* Annales Françaises d'Anesthésie Réanimation, 2003. **22**(8): p. 697-703.
107. Odin, I., et al., *Nausées-vomissements postopératoires(NVPO): avantage et coût d'un algorithme thérapeutique. Partie II: sujets à risque et NVPO tardifs.* Annales Françaises d'Anesthésie Réanimation, 2004. **23**(6): p. 581-588.
108. Tang, J., et al., *A comparaison of costs and efficacy of ondansétron and dropéridol as prophylactic antiemetic therapy for elective outpatient gynecologic procedures.* Ambulatory Anesthesia, 1996. **83**: p. 304-313.
109. Carroll, N.V., et al., *Costs incurred by outpatient surgical centers in managing postoperative nausea and vomiting.* J Clin Anesth, 1994. **6**(5): p. 364-9.
110. Macario, A., et al., *Where are the costs in perioperative care? Analysis of hospital costs and charges for inpatient surgical care.* Anesthesiology, 1995. **83**(6): p. 1138-44.
111. White, P.F., M.D. Fanzca, and M. Watcha, *Postoperative nausea and vomiting : prophylaxis versus treatment.* Anesth Analg, 1999. **89**: p. 1337-1339.
112. Coursol, C. and S. Sanzari, *Impact of stress ulcer prophylaxis algorithm study.* The annals of pharmacotherapy 2005. **39**: p. 810-16.
113. SAS Institute Inc, *SAS/STAT 9.1 User's Guide.* 2004, SAS Institute Inc.: Cary.
114. Falissard, B., *Comprendre et utiliser les statistiques dans les sciences de la vie.* Masson ed. 2005: Masson. 372.
115. Bouyer, J., et al., *Epidémiologie: principes et méthodes quantitatives.* 1995, Editions INSERM.
116. Griffith, G.L., et al., *A micro costing of NHS cancer genetic services.* British Journal of Cancer, 2005. **92**(1): p. 60-71.
117. Treeage Software , I., *TreeAge Pro 2007 User's Manual.* 2007, Treeage Software Inc.: Williamstown.
118. Brémont, A., N. Moumjid, and M. Carrere, *Décision médicale et révélation des préférences des patients : de l'expérimentation à la routine.* Journal d'économie Médicale, 2006. **24**(5): p. 203-212.
119. Watcha, M. and P.F. White, *Postoperative nausea and vomiting.* Anesthesiology, 1992. **77**: p. 162-172.
120. Junger, A., et al., *The Use of an Anesthesia Information Management System for Prediction of Antiemetic Rescue Treatment at the Postanesthesia Care Unit.* Anesth Analg, 2001. **92**: p. 1203-9.
121. Stadler, M., et al., *Difference in risk factors for postoperative nausea and vomiting.* Anesthesiology, 2003. **98**(1): p. 46-52.
122. Eberhart, L.H.J., et al., *The Development and Validation of a Risk Score to Predict the Probability of Postoperative Vomiting in Pediatric Patients.* Anesth Analg, 2004. **99**: p. 1630-7.
123. Lee, Y., K. Kim, and Y. Yom, *Predictive models for post-operative Nausea and vomiting in patients using Patient-Controlled-Anesthesia.* The Journal of International Medical Research, 2007. **35**: p. 497-507.
124. Peng, S., et al., *Predicting postoperative nausea and vomiting with the application of an artificial neural network.* British Journal of Anaesthesia, 2007. **98**(1): p. 60-65.
125. Sinclair, D.R., F. Chung, and G. Mezei, *Can postoperative nausea and vomiting be predicted.* 1999. p. 109-18.
126. Maleck, W.H., et al., *Predictive models for postoperative nausea and vomiting.* British Journal of Anaesthesia. **89**(2): p. 339-342.
127. Rusch, D., et al., *Prospective application of a simplified risk score to prevent postoperative nausea and vomiting [L'application prospective d'un score de risque*

- simplifiée pour prévenir les nausées et les vomissements postopératoires*]. 2005, Can Anes Soc. p. 478-484.
128. Vidal CIM, *Dictionnaire Vidal*, Vidal, Editor. 2007.
  129. Gabriel Odin, I., *Evaluation à un an d'un programme d'assurance qualité pour les nausées vomissements post-opératoires*, in *Faculté de médecine et de pharmacie*. 2002, Université de Limoges: Limoges.
  130. Ihbe Heffinger, A., et al., *The impact of delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting on patients, health resource utilization and costs in German cancer centers*. *Annals of oncology*, 2004. **15**: p. 526-536.
  131. Ebell, M., *Point of care guides, predicting postoperative nausea and vomiting*. *Journal of the American Academy of Family Physicians*, 2007. **75**(10): p. 1-3.
  132. Eberhart, L.H.J., et al., *Applicability of risk scores for postoperative nausea and vomiting in adults to paediatric patients*. 2004. p. 386-392.
  133. Launois, R. and J. Reboul Marty, *Coût efficacité marginal : outil de l'économiste*. *Cardioscopies*, 1994. **23**: p. 170-173.
  134. Watcha, M.F., *The cost-effective management of postoperative nausea and vomiting*. *Anesthesiology*, 2000. **92**(4): p. 931.
  135. Drummond, M.F., *Cost of illness studies, a major headache ?* *Pharmacoeconomics*, 1992. **2**(1): p. 1-4.
  136. Bussièrès, J.F., et al., *Analyse comparative des coûts d'utilisation des agents inhalés et des médicaments utilisés en myringotomie, amygdalectomie et cure de hernie inguinale chez les enfants*. *Pharmactuel*, 2004. **37**(5): p. 242-246.
  137. Tilleul, P., et al., *Le microcosting est il utile dans les études pharmaco-économiques ? Application au traitement du cancer colorectal métastatique*. *Journal de Pharmacie Clinique*, 2001. **22**(4): p. 175-180.
  138. Les, G. and P.E.N. Développement, *Optimiser les activités de la pharmacie*, in *Guide en organisation hospitalière dans les pays en voie de développement*, M.d.A. étrangères, Editor. 2003, Ministère des Affaires étrangères: Paris. p. 140 p.
  139. ANAES, *Les couts de la qualité et de la non-qualité des soins dans les établissements de santé : état des lieux et propositions*. 2004.

## SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

---

**TITRE** en anglais: Economical aspect of the Post Operative Nausea Vomiting (PONV) management : a cost-effectiveness survey

---

**RESUME** en anglais :

Post Operative Nausea Vomiting (PONV) are iatrogenic events constituting a frequent complication in Surgery. Prophylaxis has shown its efficacy in the various studies, but the benefits-risk balance did not seem to be favourable in a systematic recourse. In 2006, a first transversal observational study of the semi-experimental design in a given day has been realized in the University Hospital of Toulouse. Prevalence of PONV was high (37%) and the ratio of prophylaxis was low (8%). This evaluation has permitted the setting of an antiemetic algorithm management proposing various therapeutic strategies based on a patient's risk profile. After 4 months of diffusion, the algorithm has been evaluated on efficacy and cost. Antiemetic prophylaxis has increased (26 %), but without diminution of PONV. The utilized strategies were not those of the algorithm. The cost-effectiveness survey compares 2 strategies; the one of the first evaluation and, in measure of the non-application of the algorithm, the second one corresponds to with its theoretical efficacy. The modelisation of the data realized using the TreeAge software, shows that the application of this algorithm allows to avoid to approximate 2500 PONV per year and this for a differential cost-effectiveness ratio (DCER ) of €20 per avoided event (direct costs). The average additional costs would be approximatively €49.000, and €76.000; if the indirect variable charges of hospital would be included (DCER=€31). Nevertheless, .reported to the annual quantity of operated patients this represents only €2,20 per operated patient. The share represented by this setting of the GHS tariffs of the patients is feeble.

NON A IMPRIMER N° 3345

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

*Vu, le Doyen de la Faculté*

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

**TITRE en français : IMPLICATIONS MEDICO-ECONOMIQUES DU CHOIX D'UN ALGORITHME DE PRISE EN CHARGE DES NAUSEES ET DES VOMISSEMENTS POST-OPERATOIRES. UNE EXPERIENCE AU CHU DE TOULOUSE**

Toulouse, le 19 octobre 2007

---

**RESUME en français :**

Les nausées et vomissements post-opératoires (NVPO) sont des événements iatrogènes constituant une complication fréquente de la chirurgie. La prophylaxie a démontré son efficacité, mais son rapport bénéfice/risque ne serait pas favorable en recours systématique. En 2006, une première étude transversale observationnelle de type quasi-expérimental sur un jour donné réalisée sur le CHU de Toulouse montre une fréquence de NVPO élevée (37%) et un taux de prophylaxie faible (8%). Cette évaluation a permis la mise en place d'un algorithme de prise en charge proposant des stratégies thérapeutiques ciblées sur les patients à risque. Après 4 mois de diffusion, l'algorithme a été évalué sur le plan de l'efficacité et du coût. La prophylaxie a augmenté (26%) mais sans diminution des NVPO. Les stratégies utilisées n'étaient pas celles de l'algorithme. L'étude coût-efficacité compare 2 stratégies : celle de la première évaluation et, dans la mesure où l'algorithme n'a pas été appliqué, la seconde correspond à son utilisation théorique. La modélisation des données faite à partir du logiciel TreeAge montre que l'application de cet algorithme permettrait d'éviter à près de 2500 patients par an d'avoir des NVPO pour un ratio coût efficacité différentiel (RCED) de 20 euros par évènement évité (coûts directs). Le supplément moyen annuel de coût serait de 49 000 € et de 76 000 euros si l'on inclut les charges indirectes variables de l'établissement (RCED=31 euros). Ramené au nombre annuel d'opérés, cela ne représente toutefois que 2,2 euros par patient opéré. La part représentée par cette prise en charge dans les tarifs GHS des patients opérés est faible.

---

**TITRE en anglais:** Economical aspect of the Post Operative Nausea Vomiting (PONV) management: a cost-effectiveness survey

---

**DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : PHARMACIE**

---

**MOTS-CLEFS :** NVPO, étude coût efficacité, prophylaxie, anti-émétiques

---

**INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR :**

Faculté de pharmacie  
Université de Limoges  
2 rue du docteur Marcland  
87025 LIMOGES cedex

**Directeur de thèse :** Dr Delphine Gueylard Chenevier