

*Rapport*  
**technologique**

numéro 20

novembre 2001

Les nouvelles  
fluoroquinolones dans  
le traitement de la  
pneumonie  
communautaire :  
évaluation clinique et  
économique

Adresser les demandes de publications à :

OCCETS  
110-955, cr. Green Valley  
Ottawa (Ontario) Canada K2C 3V4  
Tél. : (613) 226-2553  
Télec. : (613) 226-5392  
Courriel : pubs@ccohta.ca

ou télécharger les publications à partir du site  
Web de l'OCCETS :  
<http://www.ccohta.ca>

***Citer le présent document comme suit :*** Metge CJ, Vercaigne L, Carrie A, Zhanel GG. **Les nouvelles fluoroquinolones dans le traitement de la pneumonie communautaire : évaluation clinique et économique.** Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé, Ottawa, 2001. Rapport technologique n° 20.

La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée sous réserve que l'OCCETS soit dûment mentionné.

Dépôt légal - 2001

Bibliothèque nationale du Canada

ISBN 1-894620-66-6 (version imprimée)

ISBN 1-894620-65-8 (version électronique)

Numéro de la convention de poste-publications : 40026386

**Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé**

**Les nouvelles fluoroquinolones dans le traitement  
de la pneumonie communautaire : évaluation  
clinique et économique**

Colleen J. Metge, B. Sc.(Pharm.), Ph. D.<sup>1,2</sup>  
Lavern Vercaigne, Pharm. D.<sup>1</sup>  
Anita Carrie, B. Sc.(Pharm.)<sup>1</sup>  
George G. Zhanel, Ph. D.<sup>1,2,3</sup>

novembre 2001

<sup>1</sup>Faculté de pharmacie, Université du Manitoba, Winnipeg (Manitoba)

<sup>2</sup>Faculté de médecine, Université du Manitoba, Winnipeg (Manitoba)

<sup>3</sup>Microbiologie et médecine, Health Sciences Centre, Winnipeg (Manitoba)



# EXAMINATEURS

Les personnes mentionnées ci-dessous ont eu l'amabilité d'offrir leurs observations sur le présent rapport.

## Conseil consultatif scientifique de l'OCCETS

D<sup>re</sup> Gina Bravo  
Institut de gériatrie  
Université de Sherbrooke  
Sherbrooke (Québec)

D<sup>re</sup> Ruth Collins-Nakai  
Université de l'Alberta  
Edmonton (Alberta)

D<sup>r</sup> Phillip Jacobs  
Département de santé publique  
Faculté de médecine et des sciences de la santé  
dentaire  
Université de l'Alberta  
Edmonton (Alberta)

D<sup>r</sup> Murray Krahn  
The Toronto Hospital  
Toronto (Ontario)

## Examineurs externes

D<sup>r</sup> John Conoly  
University Health Network  
Université de Toronto  
Toronto (Ontario)

Bristol-Myers Squibb  
Québec

Bayer  
Ontario

D<sup>r</sup> Wayne Gold  
Toronto General Hospital  
Toronto (Ontario)

Jansen-Ortho Inc.  
Ontario

D<sup>r</sup> Thomas Marrie  
Département de médecine  
Université de l'Alberta  
Edmonton (Alberta)

Smith Kline Beecham  
Ontario

*Le présent rapport est un examen d'articles, d'études, de documents et d'autres renseignements publiés (sous l'appellation « documentation source ») auxquels l'OCCETS a pu avoir accès. L'OCCETS ne peut donner l'assurance, ni être tenu responsable, de l'exactitude du contenu de la documentation source sur laquelle se fonde le rapport; l'OCCETS décline également toute responsabilité quant à la qualité, la propriété, l'inexactitude ou le bien-fondé des énoncés, renseignements ou conclusions qui figurent dans la documentation.*

*L'OCCETS assume la pleine responsabilité quant à la forme et au contenu définitifs du présent rapport. Les énoncés et conclusions qui y apparaissent reflètent l'opinion de l'OCCETS, et non pas celle des membres de ses conseils ou des examineurs.*

## **Paternité de l'ouvrage**

Colleen Metge, Lavern Vercaigne et George Zhanel assument la responsabilité de l'intégrité du présent ouvrage dans son ensemble. Les auteurs ont tous participé à au moins l'une des étapes suivantes : (1) à la conception et à la structuration du projet de recherche (Metge, Vercaigne, Zhanel) ou à l'acquisition de données (Metge, Carrie), ou à l'analyse et à l'interprétation des données (Metge, Vercaigne, Zhanel, Carrie); (2) à la rédaction de la version préliminaire du rapport ou à la révision critique de ses principaux aspects intellectuels (Metge, Vercaigne, Zhanel, Carrie); (3) à l'approbation de la version définitive (Metge, Vercaigne, Zhanel, Carrie).

## **Remerciements**

Les auteurs tiennent à souligner l'importante contribution de Vikram Sarveiya (Université du Manitoba) à la conception et à la production de l'analyse économique du présent projet de recherche. Les auteurs expriment également leur gratitude à Michel Boucher (OCCETS), Bruce Brady (OCCETS), Janet Joyce (OCCETS), D<sup>r</sup> Nicolaas Otten (anciennement de l'OCCETS), Kelly Cugnet et Kimi Guilbert (Université du Manitoba) et au D<sup>r</sup> Tom Einarson (Université de Toronto) pour leur participation à la préparation du présent document.

## **Divulgence des conflits d'intérêts**

M<sup>me</sup> Colleen Metge occupe un poste en évaluation de l'efficacité pratique de traitements médicamenteux chez Bristol-Myers Squibb Canada Inc., fabricant de la gatifloxacine, une nouvelle fluoroquinolone qui fait l'objet de l'évaluation clinique mais non de l'analyse économique. M<sup>me</sup> Lavern Vercaigne a terminé, en 1999, un stage de deux ans parrainé par GlaxoSmithKline (anciennement Glaxo Wellcome), fabricant de la grépafloraxine. Diverses entreprises de M. George Zhanel (projets de recherche, poste à un conseil consultatif médical et conférences rétribuées) sont commanditées par les fabricants suivants de nouvelles fluoroquinolones : Bayer Inc. (moxifloxacine), Bristol-Myers Squibb Canada Inc. (gatifloxacine), Janssen-Ortho Inc. (lévofloxacine), GlaxoSmithKline (gémifloxacine), Aventis Pharma, auparavant Rhone-Poulenc Rorer Inc., (sparfloxacine) et Pfizer Canada Inc. (trovafloxacine).

# RÉSUMÉ

**Objectifs :** Dans un esprit critique, examiner et comparer, des points de vue clinique et économique, les nouvelles fluoroquinolones<sup>a</sup> dans le traitement empirique de la pneumonie communautaire (PC).

## Examen de l'efficacité clinique

**Méthode :** C'est par un examen systématique et une méta-analyse d'essais cliniques comparatifs et à répartition aléatoire (ECR) que nous comparons l'efficacité clinique et bactériologique des nouvelles fluoroquinolones (FQ) aux antibiotiques courants dans le traitement de la PC. Dans l'ensemble des études, les principaux critères de jugement de l'efficacité sont à la fois le nombre de personnes désignées comme étant « guéries ou améliorées sur le plan clinique » [= réussite clinique] à la fin du traitement et le nombre de personnes désignées comme étant « guéries ou améliorées sur le plan clinique » en fonction de l'éradication du pathogène en cause [*S. pneumoniae*, *H. influenzae* et les bactéries atypiques (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* et *Legionella pneumophila*)]. Fondée sur la méta-analyse, l'estimation de l'écart de taux de réussite clinique entre les nouvelles FQ et les antibiotiques comparateurs est exprimée sous forme d'écart de risque (ER, intervalle de confiance (IC) de 95 %).

**Résultats :** En vertu des critères de sélection, 16 études ont été retenues. Douze études, comptant au total 3 634 participants, comparent de nouvelles fluoroquinolones à des antibiotiques comparateurs dans le traitement de la PC par voie orale; parmi ces études, huit (n = 3 131) mentionnent des analyses en intention de traitement. Trois études (n = 914) comparent une fluoroquinolone et un antibiotique comparateur, tous deux administrés par voie intraveineuse (IV) ou de façon séquentielle, c'est-à-dire par voie IV, puis par voie orale (IV/orale); aucune de ces études ne comporte d'analyses selon le principe de vouloir traiter. Une étude compare deux fluoroquinolones en administration IV/orale (soit la gatifloxacine et la lévofloxacine) (n = 417). Seules quatre études portent sur des fluoroquinolones dont l'utilisation est autorisée au Canada (à savoir la gatifloxacine, la lévofloxacine et la moxifloxacine), alors que cinq études évaluent la trovafloxacine, une fluoroquinolone dont l'usage est restreint au Canada pour motif de toxicité hépatique. L'évaluation de la qualité des études indique qu'une étude est de qualité élevée, que neuf sont de qualité moyenne alors que six sont de piètre qualité; les trois études portant sur l'antibiothérapie IV/orale sont dans cette dernière catégorie.

On ne constate aucun écart statistiquement significatif de réussite clinique [ER = 1,7 %; IC de 95 % (-1,4 %, 4,8 %), *ns*] entre les FQ et les comparateurs administrés par voie orale, d'après la méta-analyse des résultats des analyses en intention de traitement. La méta-analyse des « personnes évaluables » révèle que les nouvelles FQ administrées par voie orale sont un peu plus efficaces que les antibiotiques comparateurs [ER = 2,9 %; IC de 95 % (0,5 % - 5,3 %)] et que, s'agissant de l'antibiothérapie séquentielle, les FQ sont plus efficaces que les antibiotiques comparateurs [ER = 5,4 %; IC de 95 % (2,1 % - 8,6 %)]. De plus, une autre méta-analyse des « personnes évaluables » ne décèle aucun écart de risque notable dans les études portant sur des

---

<sup>a</sup> Pour les besoins de la présente étude, les nouvelles fluoroquinolones « d'usage respiratoire » englobent la gatifloxacine, la grépaflaxine, la lévofloxacine, la moxifloxacine, la sparfloxacine et la trovafloxacine (voir la description au tableau 4).

FQ administrées par voie orale dont l'utilisation est autorisée au Canada (gatifloxacine et moxifloxacine) [ER = -0,2 %; IC de 95 % (-4,8 % à 4,5 %)], ni dans les études évaluant la trovafloxacine, dont l'usage est restreint au Canada, administrée par voie orale [ER = 2,2 %; IC de 95 % (-0,7 % à 5,1 %)].

## **Analyse économique**

**Méthode :** La principale analyse économique des antibiothérapies orales et séquentielles (IV/orale) consiste en une analyse de minimisation des coûts (AMC), laquelle suppose que l'efficacité des nouvelles FQ et des antibiotiques comparateurs est la même en raison de l'incertitude et des limites des données probantes cliniques. La prise en charge ambulatoire consiste en une antibiothérapie de 10 jours par l'un ou l'autre des médicaments comparateurs. Ce type d'analyse met en évidence le traitement médicamenteux le moins coûteux, qui devient alors le traitement de choix. En outre, c'est à l'aide d'un modèle de décision clinique, construit précisément à cette fin, que nous comparons le rapport coût-efficacité des antibiothérapies orales et séquentielles du point de vue du gouvernement provincial. Dans l'analyse coût-efficacité (ACE), les résultats quant à l'efficacité (écarts de risque) des nouvelles FQ proviennent de l'analyse des personnes évaluables, et la comparaison des coûts entre les FQ et les antibiotiques comparateurs est fondée sur les coûts de la lévofloxacine et de la clarithromycine. Le coût incrémental de chaque malade supplémentaire traité avec succès représente la principale mesure de résultat économique (les cas pour lesquels le traitement amène des économies sont présentés de façon regroupée).

**Résultats :** L'AMC indique que la thérapie orale pendant 10 jours par l'une des trois fluoroquinolones (gatifloxacine, lévofloxacine ou moxifloxacine) dont l'utilisation est autorisée au Canada se traduit par des économies de 10 \$ par patient traité par rapport au traitement oral par la clarithromycine, et de 18 \$ par comparaison au traitement oral par le céfuroxime axétil associé à l'érythromycine. Toutefois, cet avantage économique ne tient plus (c.-à-d. absence d'économies ou coût net) lorsque ce traitement oral par l'une ou l'autre des trois fluoroquinolones est comparé au traitement oral par l'amoxicilline / acide clavulanique en association avec l'érythromycine. Enfin, le traitement séquentiel par la lévofloxacine amène des économies de 49 \$ par malade comparativement au traitement séquentiel par le comparateur, soit la ceftriaxone combinée à l'érythromycine.

En tenant compte du fait que l'ACE est fondée sur les résultats de l'analyse des personnes évaluables et que le comparateur est dispendieux (clarithromycine), le traitement par les nouvelles FQ administrées par voie orale ou de façon séquentielle (IV/orale) dans le traitement de la PC est rentable. Pour une population de 1 000 personnes à faible risque de mortalité due à la PC, les résultats révèlent que le traitement initial par une FQ donne lieu à 38 guérisons de plus, à un coût moindre de 39 000 \$, que le traitement par l'antibiotique comparateur. Les économies par malade à faible risque traité sont beaucoup plus élevées si le traitement est en milieu hospitalier (91 \$) que s'il se déroule en clinique externe (13 \$). Quant au groupe de 1 000 personnes à risque modéré de mortalité due à la PC, les résultats mettent en évidence qu'un traitement initial par une FQ se traduit par 51 guérisons supplémentaires et des économies de 83 000 \$ par rapport au traitement par l'antibiotique comparateur. Les économies par malade à risque modéré traité sont un peu plus élevées lorsque le traitement se déroule en milieu hospitalier (85 \$) que lorsqu'il a lieu en clinique externe (61 \$). Les résultats varient en fonction



des hypothèses quant à l'efficacité et au coût relatifs des nouvelles FQ et des antibiotiques comparateurs.

## **Conclusion**

**Efficacité clinique :** L'analyse des essais thérapeutiques en intention de traitement, principe qui préserve l'intégrité de la répartition aléatoire et empêche l'introduction de biais, indique que l'utilisation des nouvelles fluoroquinolones en administration orale n'augmente pas de façon statistiquement significative le nombre de réussites cliniques supplémentaires par rapport aux antibiotiques courants comparateurs dans le traitement empirique de la PC. Selon l'analyse des « personnes évaluables », les nouvelles fluoroquinolones sont légèrement plus efficaces que les antibiotiques comparateurs dans le traitement de la PC. Compte tenu des limites que comportent les données probantes disponibles, nous concluons que les nouvelles fluoroquinolones sont à tout le moins aussi efficaces, voire légèrement plus efficaces, que les antibiotiques comparateurs dans le traitement empirique de la PC. Enfin, notre examen ne met pas en relief d'effets indésirables graves particuliers à l'un ou l'autre des agents utilisés, quoiqu'il soit improbable que ce type d'effets survienne dans le cadre d'études d'envergure plutôt faible.

**Analyse des coûts :** L'ACE, du point de vue du gouvernement provincial assumant les coûts, donne à penser que les nouvelles fluoroquinolones en administration orale ou séquentielle dans le traitement de la PC, seraient plus efficaces à un coût moindre que les antibiotiques comparateurs. Toutefois, il convient d'interpréter ces résultats avec circonspection car cette analyse ne tient compte que d'un seul comparateur (clarithromycine) et des résultats de l'analyse des « personnes évaluables », moins rigoureuse, susceptible d'amplifier l'effet de l'intervention, étant donné que les abandons ne sont pas pris en compte. Dans le cadre de l'analyse économique, nous préférons considérer les nouvelles fluoroquinolones comme « neutres » sur le plan de l'efficacité par rapport aux comparateurs, en raison de l'incertitude et des limites qui caractérisent les données probantes cliniques disponibles. C'est pourquoi nous sommes d'avis que l'AMC constitue la principale analyse économique, d'après la théorie de l'équivalence thérapeutique entre les fluoroquinolones et les antibiotiques comparateurs.

L'AMC, également effectuée sous l'angle du gouvernement provincial en tant que payeur, révèle que les nouvelles fluoroquinolones dont l'utilisation est autorisée au Canada comportent un avantage sur le plan du coût par rapport à certains antibiotiques proposés dans le traitement ambulatoire (par voie orale) de la PC, mais que cet avantage disparaît lorsque d'autres traitements préconisés sont pris en considération. Étant donné que le coût d'acquisition diffère peu d'un médicament à un autre, le choix du traitement empirique de la PC peut être dicté par d'autres considérations, comme le schéma régional de résistance bactérienne, le profil d'effets indésirables du médicament et les préférences du malade. Enfin, il ne faut pas perdre de vue l'éventualité d'une résistance croisée entre les fluoroquinolones par suite de leur surutilisation.

# TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	iii
<b>1. INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
1.1 Objectifs.....	1
1.2 Pneumonie communautaire.....	2
1.3 Diagnostic de la pneumonie communautaire.....	3
1.4 Traitement de la pneumonie communautaire.....	5
1.4.1 Examen des caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des nouvelles fluoroquinolones.....	6
1.5 Issues de la pneumonie communautaire.....	9
1.5.1 Évaluations économiques axées sur la pneumonie communautaire.....	10
<b>2. MÉTHODES.....</b>	<b>12</b>
2.1 Examen clinique.....	12
2.1.1 Critères de sélection.....	12
2.1.2 Recherche documentaire.....	12
2.1.3 Processus de sélection.....	13
2.1.4 Extraction des données.....	14
2.1.5 Analyse statistique.....	14
2.2 Examen économique.....	15
2.2.1 Sélection des études d'évaluation économique.....	15
2.2.2 Évaluation critique.....	15
2.2.3 Analyse économique.....	15
<b>3. RÉSULTATS.....</b>	<b>22</b>
3.1 Résultats de l'examen clinique.....	22
3.1.1 Sélection et évaluation de la qualité des études.....	22
3.1.2 Études comparant de nouvelles fluoroquinolones à d'autres nouvelles fluoroquinolones.....	23
3.1.3 Études comparant une nouvelle fluoroquinolone et un antibiotique comparateur, administrés par voie orale.....	24
3.1.4 Études comparant de nouvelles fluoroquinolones et d'autres antibiotiques administrés de façon séquentielle (IV/orale).....	26
3.2 Résultats de l'analyse économique.....	27
3.2.1 Sélection et évaluation de la qualité des études économiques.....	27
3.2.2 Résultats de l'analyse économique originale.....	28
<b>4. DISCUSSION.....</b>	<b>31</b>
4.1 Examen de l'efficacité clinique.....	31
4.2 Analyse économique.....	33
<b>5. CONCLUSIONS.....</b>	<b>36</b>
<b>6. RÉFÉRENCES.....</b>	<b>38</b>

<b>ANNEXE I :</b>	Stratégie de recherche documentaire dans les bases de données MEDLINE® et EMBASE® .....	45
<b>ANNEXE II :</b>	Formulaire normalisé d'évaluation de la qualité des données .....	47
<b>ANNEXE III :</b>	Fiche de résumé analytique.....	48
<b>ANNEXE IV :</b>	Estimation des coûts des services médicaux aux malades hospitalisés en fonction des DRG.....	51
<b>ANNEXE V :</b>	Études retenues aux fins de l'examen clinique des nouvelles fluoroquinolones .....	53
<b>ANNEXE VI :</b>	Liste des études rejetées.....	56
<b>FIGURE 1 :</b>	Arbre décisionnel du traitement de la pneumonie communautaire.....	58
<b>FIGURE 2 :</b>	Modèle décisionnel de la prise en charge de la pneumonie communautaire .....	59
<b>FIGURE 3 :</b>	Modèle décisionnel de la prise en charge de la pneumonie communautaire .....	60
<b>TABLEAU 1 :</b>	Synthèse des lignes directrices sur le traitement de la PC .....	61
<b>TABLEAU 2 :</b>	Critères de sélection des études aux fins de l'examen clinique .....	62
<b>TABLEAU 3 :</b>	Coûts sur lesquels repose l'analyse économique .....	63
<b>TABLEAU 4 :</b>	Description des fluoroquinolones et des antibiotiques comparateurs administrés par la voie orale .....	64
<b>TABLEAU 5 :</b>	Résultats de la méta-analyse des études comparant une fluoroquinolone et un antibiotique comparateur, administrés par la voie orale .....	65
<b>TABLEAU 6 :</b>	Résultats de la méta-analyse des études comparant des fluoroquinolones et d'autres antibiotiques en administration IV/orale .....	66
<b>TABLEAU 7 :</b>	Conséquences chez les patients à FAIBLE RISQUE (niveaux I à III) de mortalité due à la PC, exprimées en tant que probabilité (Pr) de survenue .....	67
<b>TABLEAU 8 :</b>	Coûts attribuables aux patients à FAIBLE RISQUE (niveaux I à III) et à RISQUE MODÉRÉ (niveau IV) de mortalité due à la PC .....	68
<b>TABLEAU 9 :</b>	Coûts et conséquences de chacune des branches de l'arbre décisionnel (patients à faible risque de mortalité due à la PC) .....	69
<b>TABLEAU 10 :</b>	Coûts et conséquences (efficacité pratique) du traitement par les fluoroquinolones chez les patients à FAIBLE RISQUE (niveaux I à III) de mortalité due à la PC.....	70
<b>TABLEAU 11 :</b>	Conséquences chez les patients à RISQUE MODÉRÉ (niveau IV) de mortalité due à la PC, exprimées en tant que probabilité (Pr) de survenue .....	71
<b>TABLEAU 12 :</b>	Coûts et conséquences de chacune des branches de l'arbre décisionnel (patients à RISQUE MODÉRÉ de mortalité due à la PC).....	72
<b>TABLEAU 13 :</b>	Coûts et conséquences (efficacité pratique) du traitement par les fluoroquinolones chez les patients à RISQUE MODÉRÉ (niveau IV) de mortalité due à la PC.....	73
<b>TABLEAU 14 :</b>	Analyses de sensibilité (patients à FAIBLE RISQUE).....	74
<b>TABLEAU 15 :</b>	Analyses de sensibilité (patients à RISQUE MODÉRÉ).....	75

<b>TABLEAU 16</b> : Résultats des analyses de sensibilité unidirectionnelles de la comparaison des FQ à d'autres antibiotiques dans le traitement de la PC chez des patients à FAIBLE RISQUE de mortalité due à la PC et hospitalisés .....	76
<b>TABLEAU 17</b> : Résultats des analyses de sensibilité unidirectionnelles de la comparaison entre une FQ et un autre antibiotique dans le traitement de la PC chez des patients à FAIBLE RISQUE de mortalité et traités en clinique externe.....	77
<b>TABLEAU 18</b> : Résultats des analyses de sensibilité unidirectionnelles de la comparaison entre une FQ et un autre antibiotique dans le traitement de la PC chez des patients à RISQUE MODÉRÉ de mortalité et hospitalisés .....	78
<b>TABLEAU 19</b> : Résultats des analyses de sensibilité unidirectionnelles de la comparaison entre une FQ et un autre antibiotique dans le traitement de la PC chez des patients à RISQUE MODÉRÉ de mortalité et traités en clinique externe.....	79
<b>TABLEAU 20</b> : Résultats de l'analyse de minimisation des coûts du traitement oral ambulatoire de 10 jours* .....	80

# 1. INTRODUCTION

Le phénomène de la résistance croissante aux antibiotiques disponibles à l'heure actuelle impose la nécessité de réévaluer continuellement l'utilisation des antibiotiques<sup>1-3</sup>. La diligence raisonnable est de mise dans la prescription d'antibiotiques. La diligence raisonnable signifie l'utilisation appropriée des antibiotiques, c'est-à-dire à la fois *ne pas* prescrire un antibiotique lorsque cela n'est pas nécessaire et prescrire un antibiotique de façon appropriée selon le risque de morbidité et de mortalité lorsque cette mesure *est* nécessaire.

Toutefois, l'adoption de cette conduite dans le traitement de la pneumonie communautaire (PC) n'est pas une mince affaire. Comme on procède rarement à des cultures microbiennes en milieu communautaire, faire preuve de « diligence raisonnable » est difficile pour le clinicien qui doit déterminer les modalités du traitement de la PC. Qui plus est, la PC est souvent d'origine multifactorielle, a une présentation clinique diversifiée et une évolution qui varie selon l'agent causal présumé (p. ex., un virus ou une bactérie). Par conséquent, la maladie, de par sa nature, rend inévitable le traitement initial « empirique » ou déterminé par tâtonnement.

Le traitement de la maladie peut désormais compter sur un nouveau groupe d'antibiotiques, soit les « nouvelles » fluoroquinolones dites « d'usage respiratoire ». Leur plus grande activité *in vitro* contre des pathogènes des voies respiratoires (p. ex., *Streptococcus pneumoniae* ou *S. pneumoniae*) et leurs caractéristiques pharmacocinétiques améliorées incitent à les étudier dans cette indication afin de déterminer leur place dans le traitement de la PC.

## 1.1 Objectifs

Le but général du présent projet de recherche consiste à comparer les nouvelles fluoroquinolones aux meilleures stratégies thérapeutiques actuelles dans le traitement de la PC au Canada, pour préciser certains aspects de leur utilisation, notamment leur rapport coût-efficacité<sup>b</sup>. Le résultat du traitement de la PC par chaque classe d'antibiotiques (une nouvelle fluoroquinolone par comparaison à un antibiotique d'un autre type) s'exprime sur le plan de la réussite clinique (guérison ou amélioration). Le résultat de l'intervention est également stratifié, le cas échéant, au regard de : (a) l'antibiotique particulier utilisé dans le traitement de la PC, (b) la voie d'administration du médicament (orale, intraveineuse seule ou par voie intraveineuse, puis par voie orale), (c) du micro-organisme en cause et (d) des caractéristiques du patient (p. ex., l'âge et la comorbidité).

Les objectifs particuliers de la présente étude consistent à :

1. Évaluer l'efficacité et l'innocuité des nouvelles fluoroquinolones dans le traitement de la PC par une méta-analyse (ou une synthèse documentaire critique) d'essais thérapeutiques comparatifs et à répartition aléatoire.

---

<sup>b</sup> Les nouvelles fluoroquinolones « d'usage respiratoire » comprennent la gatifloxacine, la gémi floxacine, la grépa floxacine, la lévo floxacine, la moxi floxacine, la spar floxacine et la trova floxacine. Au moment de la rédaction du présent rapport, seule l'utilisation de la lévo floxacine était autorisée au Canada; par la suite, la gatifloxacine et la moxi floxacine ont été autorisées. On a retiré du marché la grépa floxacine pour motif de toxicité cardiaque, et l'usage de la trova floxacine est restreint pour cause de toxicité hépatique grave.

2. Comparer les nouvelles fluoroquinolones à d'autres antibiotiques (p. ex., des macrolides, des pénicillines, des céphalosporines, des tétracyclines), sur les plans de l'efficacité et de l'innocuité, dans le traitement de la PC, par une méta-analyse d'essais thérapeutiques comparatifs et à répartition aléatoire (ou par une synthèse documentaire critique des meilleures données probantes disponibles).
3. Estimer le taux d'effets indésirables (EI) causés par les divers antibiotiques dans le traitement de la PC par une méta-analyse (ou une synthèse documentaire critique) d'essais cliniques à répartition aléatoire.
4. Évaluer les études disponibles comparant le rapport coût-efficacité des nouvelles fluoroquinolones à celui d'autres antibiotiques dans le traitement de la PC par un examen critique des analyses coût-efficacité disponibles.
5. Comparer le rapport coût-efficacité des nouvelles fluoroquinolones à celui d'autres antibiotiques utilisés dans le traitement de la PC, lorsque l'efficacité pratique est déterminée par les taux de réussite clinique en fonction des caractéristiques particulières de la population à l'étude (p. ex., l'âge, la comorbidité). Nous procédons également à une analyse de minimisation des coûts (AMC) parce que nous supposons que le taux de réussite clinique des deux stratégies thérapeutiques est équivalent.

## 1.2 Pneumonie communautaire

Malgré la disponibilité de nouveaux anti-infectieux et vaccins puissants, la PC demeure une maladie courante et grave. La morbidité, la mortalité et le niveau d'utilisation des ressources en santé rattachés à cette maladie sont considérables. La pneumonie est définie comme une infection aiguë du parenchyme pulmonaire (c.-à-d. les cellules formant la paroi pulmonaire) causée par une bactérie, un virus ou un champignon. Les bactéries pathogènes en cause sont souvent réparties en deux groupes, soit les bactéries « typiques » (p. ex., *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*) et les micro-organismes atypiques (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*).

Étant donné que la PC n'est pas une maladie à déclaration obligatoire au Canada, la plupart des données statistiques disponibles sur l'incidence de la maladie proviennent des États-Unis et de l'Europe. On estime que le nombre de cas annuels de PC s'élève à quatre millions aux États-Unis<sup>4</sup>, soit environ 12 cas par 1 000 personnes par an. Au Royaume-Uni et en Suède, la fréquence de la PC varierait de un à cinq cas par 1 000 personnes par an<sup>5</sup>. En supposant que l'incidence de la maladie au Canada se situe quelque part entre celle de l'Europe et celle des États-Unis, le nombre de cas annuels oscillerait entre 146 000 et 350 000. Selon les plus récentes données statistiques canadiennes disponibles, 78 400 cas de pneumonie ont été traités en milieu hospitalier en 1993-1994, ce qui représente 2,2 % de tous les séjours hospitaliers<sup>6</sup>.

La pneumonie est la septième cause de mortalité au Canada, à la suite de la cardiopathie ischémique, du cancer pulmonaire, du cancer du sein, du cancer de la prostate, de l'accident vasculaire cérébral et de la maladie pulmonaire chronique. Statistique Canada révèle que 7 728 décès sont attribuables à la pneumonie en 1997<sup>7</sup>. Des études canadiennes signalent que,

chez les personnes âgées et les personnes souffrant d'affections concomitantes comme le diabète, la bronchopneumopathie chronique obstructive, l'insuffisance rénale chronique, l'insuffisance cardiaque congestive, l'alcoolisme chronique et le syndrome d'immunodéficience acquise, de même qu'en présence de polychimiothérapie, la morbidité et la mortalité rattachées à la pneumonie sont de taille<sup>8-12</sup>. Les données statistiques sur la mortalité au Canada mettent en évidence que, au cours des 25 dernières années, le taux moyen de mortalité due à la pneumonie et à la grippe est de 3,2 %. En 1997, le nombre de décès attribuables à la pneumonie seule (codes de décès abrégés A164–167) est de 25,8 sur 100 000 décès<sup>7</sup>.

### 1.3 Diagnostic de la pneumonie communautaire

« Malgré les percées notables dans le diagnostic microbiologique et la mise au point d'agents anti-infectieux, la pneumonie, plus qu'aucune autre maladie semble-t-il, suscite un désaccord quant à l'évaluation diagnostique et aux décisions thérapeutiques<sup>13</sup>. »

Cette remarque de Bartlett et Mundy à propos du diagnostic microbiologique, notamment en ce qui concerne les bactéries atypiques, des nouveaux anti-infectieux, dont les fluoroquinolones « d'usage respiratoire », et de la PC est reprise dans presque tous les articles examinant le tableau infectieux appelé PC<sup>13-17</sup>. La Société américaine des maladies infectieuses, dans ses plus récentes lignes directrices, définit la maladie comme suit<sup>14</sup> :

*La pneumonie est dite communautaire lorsqu'elle comporte au moins certains symptômes d'une infection aiguë, qu'elle s'accompagne d'un épanchement pleural aigu décelable à la radiographie thoracique ou d'anomalies auscultatoires, caractéristiques de la pneumonie (bruits respiratoires altérés ou râles crépitants en foyer), qu'elle se manifeste chez une personne qui ne séjourne pas à l'hôpital ou qui ne réside pas dans un établissement de soins de longue durée depuis  $\geq 14$  jours à l'apparition des symptômes. Les symptômes d'une infection aiguë des voies respiratoires inférieures englobent plusieurs (dans la plupart des études, au moins deux) des signes suivants :*

- fièvre
- hypothermie, frissons, sueurs profuses
- toux récente avec ou sans expectoration
- modification de la couleur des sécrétions des voies respiratoires en présence de toux chronique
- malaise thoracique
- dyspnée d'apparition récente (essoufflement).

*La plupart des malades présentent également des symptômes généraux comme la fatigue, des myalgies, la douleur abdominale, l'anorexie et la céphalée.*

Au moment du diagnostic en milieu communautaire, le pathogène à l'origine de la PC chez un malade particulier est inconnu. En vérité, il est difficile d'établir un lien entre les symptômes individuels, les signes physiques ou les résultats des analyses de laboratoire et des pathogènes particuliers, d'où l'adoption de l'approche empirique dans le traitement initial de la PC<sup>18</sup>.

Néanmoins, on préconise que le médecin soupçonne une pneumonie en présence de symptômes d'atteinte récente des voies respiratoires inférieures, comme la toux, l'expectoration ou la dyspnée, particulièrement si ces symptômes s'accompagnent de fièvre, de bruits respiratoires altérés et de râles crépitants<sup>14</sup>. Idéalement, le diagnostic de PC ne serait posé que sur la foi de constatations cliniques, microbiologiques et biochimiques (c.-à-d. par suite d'analyses en laboratoire), avant l'instauration du traitement.

L'évaluation diagnostique minimale — anamnèse minutieuse couvrant notamment les affections concomitantes, et l'examen physique — est précisée dans les deux ensembles de lignes directrices établies en Amérique du Nord concernant le diagnostic et le traitement de la PC<sup>5,14,17</sup>. De plus, tant les lignes directrices canadiennes<sup>5</sup> que les lignes directrices de pratique clinique<sup>14</sup> de la Société américaine des maladies infectieuses recommandent le recours à la radiographie thoracique lorsque la symptomatologie et l'examen physique sont indicateurs de pneumonie<sup>19</sup>.

En pratique cependant, la PC est encore traitée de façon empirique au Canada, en l'absence de confirmation radiographique ou biochimique. Par conséquent, il incombe au diagnosticien d'établir la distinction clinique entre une infection des voies respiratoires supérieures et une infection des voies respiratoires inférieures, une étiologie bactérienne et une étiologie virale, ou de déceler la cause de nature autre qu'infectieuse des symptômes. Qui plus est, l'aptitude à diagnostiquer la pneumonie est hautement souhaitable au vu des préoccupations grandissantes que suscite la surutilisation des antibiotiques<sup>20,21</sup>.

Dans les essais cliniques et les études de cohortes prospectives, moins de 50 % des pathogènes en cause sont habituellement circonscrits ou décelés en tant qu'« agents causals »<sup>8,18</sup>. L'étude Pneumonia Patient Outcome Research Team (PORT), de type observationnel, conçue à des fins autres que l'examen de l'utilisation des épreuves diagnostiques, constate que 29,7 % des patients externes souffrant de PC ont subi au moins une analyse microbiologique, mais que seuls 5,7 % des malades externes atteints de PC ont un diagnostic microbiologique<sup>22</sup>. Par contre, l'étiologie microbiologique est déterminée chez 29,6 % de la population hospitalisée.

Le fait qu'il n'existe pas d'analyse particulière, apte à elle seule à déceler tous les pathogènes potentiels, entrave le dépistage du micro-organisme en cause. La coloration Gram et la culture de l'expectoration ne permettent pas toujours de déceler la présence de pathogènes typiques tels le *S. pneumoniae*. En outre, la coloration Gram ne permet pas de détecter les bactéries atypiques comme *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* et les virus des voies respiratoires<sup>14</sup>. Ces colorations doivent s'accompagner de la recherche d'anticorps sériques et, en ce qui concerne *Legionella pneumophila*, d'une analyse d'urine afin de déceler son antigène.

*S. pneumoniae* est toujours à l'origine d'un nombre assez élevé de pneumonies<sup>23,24</sup>. Malgré cela, les micro-organismes atypiques sont plus couramment les pathogènes présumés que *S. pneumoniae* chez les personnes âgées de moins de 65 ans<sup>25</sup>. Au Canada, il est difficile de déterminer avec exactitude le pathogène le plus fréquemment à l'origine de la PC en vertu de la gravité des symptômes, parce que les caractéristiques étiologiques de la PC varient selon le pays du monde développé. En outre, aucun pathogène responsable n'est décelé dans 30 % à 60 % des cas<sup>14</sup>. L'impossibilité de cerner le pathogène responsable dans un nombre élevé de cas de PC favorisera sans doute le maintien de l'approche empirique en ce qui a trait à l'antibiothérapie.



Disons, pour reprendre la remarque de Bartlett et Mundy<sup>13</sup>, que le diagnostic et le traitement de la PC ne sont pas choses aisées en raison de la multiplicité des micro-organismes en cause, des divers degrés de gravité de la symptomatologie et de l'absence d'épreuves particulières à la PC, de sensibilité et spécificité appropriées, susceptibles d'orienter avec précision la « décision » thérapeutique.

## 1.4 Traitement de la pneumonie communautaire

Les antibiotiques employés dans le traitement de la PC, tant en milieu hospitalier qu'en clinique externe, englobent les pénicillines, les céphalosporines, les macrolides, les tétracyclines et l'association du triméthoprim et du sulfaméthoxazole (TMP/SMX). Le choix de l'antibiotique approprié est dicté par la détermination du pathogène en cause, le cas échéant. Cependant, la probabilité de circonscrire avec précision le pathogène en cause chez une personne présentant des symptômes apparentés à la PC dans un milieu communautaire est mince. Le clinicien n'a d'autre choix que de fonder sa décision thérapeutique empirique sur la prise en compte des caractéristiques du malade, soit son âge, la comorbidité et la gravité des symptômes.

L'Agency for Health Care Policy et l'équipe de l'étude Pneumonia PORT ont élaboré une règle prédictive du pronostic. Cette règle est conçue pour aider le clinicien à identifier avec exactitude les personnes souffrant de PC dont le risque de mortalité dans les 30 jours de la survenue de la maladie est soit faible, modéré ou élevé<sup>26</sup>. Cette règle prédictive peut également orienter le choix du traitement, et il est désormais couramment préconisé de prendre en considération les facteurs de risque personnels dans la sélection de la stratégie thérapeutique de la PC<sup>26</sup>.

Les deux ensembles de lignes directrices du traitement de la PC en vigueur en Amérique du Nord proposent l'évaluation de la gravité (âge, comorbidité et lieu du traitement) pour faciliter la décision thérapeutique empirique<sup>5,14</sup>. La Société américaine des maladies infectieuses, d'une part, et la Société canadienne des maladies infectieuses de concert avec la Société canadienne de thoracologie, d'autre part, ont publié dernièrement (2000) un ouvrage exhaustif sur la sélection empirique des antibiotiques dans le traitement de la PC<sup>5,14</sup>. Le tableau 1 présente une compilation des deux ensembles de lignes directrices.

La question de la résistance du pneumocoque à la pénicilline soulève de plus en plus de préoccupations, mais son incidence clinique est encore imprécise<sup>1</sup>. Le Groupe de travail canadien sur la pneumonie communautaire souligne dans ses dernières lignes directrices que : « La définition biochimique actuelle de la résistance à la pénicilline en ce qui a trait aux isolats de *S. pneumoniae* autres qu'en provenance du liquide céphalorachidien pourrait être dénuée de portée clinique, et d'ailleurs ce sujet est réexaminé par le Comité national sur les normes de laboratoire clinique<sup>5</sup> ». Le groupe est d'avis que « les faits sont nombreux à démontrer que les pénicillines demeurent efficaces dans le traitement des infections pneumococciques, autres que la méningite, causées par des souches pour lesquelles la concentration minimale inhibitrice (CMI) est  $\leq 4$  mg/L<sup>5</sup> ».

Ainsi, la mise au point de nouveaux macrolides, comme la clarithromycine et l'azithromycine, et des fluoroquinolones « d'usage respiratoire » incite à réévaluer le rôle de ces nouveaux antibiotiques dans la prise en charge initiale de la PC. Les nouvelles fluoroquinolones « d'usage

respiratoire » comprennent la gatifloxacine, la gémifloxacine, la grépafloraxine, la lévofloxacine, la moxifloxacine, la sparfloxacine et la trovafloxacine. Au moment de l'exécution de la présente étude, seule l'utilisation de la lévofloxacine était autorisée au Canada; par la suite, l'emploi de la moxifloxacine (octobre 2000) et de la gatifloxacine (janvier 2001) l'a été également. Quelques cas de cardiotoxicité ont provoqué le retrait de la grépafloraxine du marché canadien en octobre 1999<sup>c</sup>, tandis qu'un nombre limité de cas d'hépatotoxicité ont incité Pfizer Canada et Santé Canada à modifier la monographie de la trovafloxacine en mai 1999<sup>d</sup>. L'usage de cette fluoroquinolone a été restreint, par la suite, au traitement en milieu hospitalier<sup>e</sup>. En octobre dernier, Pfizer Canada a annoncé son intention de retirer la trovafloxacine du marché canadien en raison de son emploi limité et de l'existence d'antibiotiques de rechange<sup>f</sup>. Notons, cependant, qu'au moment de l'exécution de la présente étude, la trovafloxacine était encore disponible au Canada. Les « nouvelles » fluoroquinolones « d'usage respiratoire » ont un spectre plus étendu que les nouveaux macrolides, et leur utilité dans le traitement de la PC constitue l'objet du présent rapport.

L'examen des caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des diverses fluoroquinolones justifie, dans une certaine mesure, la notion d'un effet de classe et le regroupement des données sur leur efficacité et leur innocuité pour les besoins de la présente étude clinique et économique, bien qu'on ne puisse en avoir l'assurance en ce moment étant donné l'insuffisance d'essais cliniques comparant l'efficacité et l'innocuité des nouvelles fluoroquinolones.

#### **1.4.1 Examen des caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des nouvelles fluoroquinolones**

C'est par un examen dans les règles que nous entendions déterminer la probabilité que les nouvelles fluoroquinolones soient « d'efficacité » et « d'innocuité » comparables sous l'angle combiné de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie. L'examen en question s'appuie en majeure partie sur un document rédigé par deux des chercheurs (GGZ et LV)<sup>27</sup>. La pharmacocinétique est l'étude de la « transformation du médicament dans l'organisme ». C'est pourquoi une étude visant à cerner les différences et les similitudes des nouvelles fluoroquinolones quant à leur absorption, leur distribution, leur métabolisme et leur élimination dans l'organisme permet de comprendre, du point de vue clinique, l'hypothèse de « l'équivalence ». La pharmacodynamie est l'étude de « l'effet du médicament sur le micro-organisme pathogène », par la description (1) de la structure et de l'activité antibactérienne des divers analogues dérivés de la structure moléculaire de base des quinolones, (2) du mécanisme d'action, (3) du mécanisme de résistance et (4) de l'activité *in vitro*.

##### **a) Examen des caractéristiques pharmacocinétiques des nouvelles fluoroquinolones**

La biodisponibilité de toutes les fluoroquinolones, par suite de leur administration orale, est élevée<sup>27</sup>. La concentration de pointe est atteinte en une ou deux heures environ, sauf en ce qui

---

<sup>c</sup> *Dear Pharmacist Letter*, GlaxoWellcome, Mississauga (Ontario), le 29 octobre 1999.

<sup>d</sup> *Dear Pharmacist Letter*, Pfizer Canada, Kirkland (Québec), le 17 mai 1999.

<sup>e</sup> CPS, Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques, Association des pharmaciens du Canada, 36<sup>e</sup> édition, Ottawa, 2001.

<sup>f</sup> *Dear Pharmacist Letter*, Pfizer Canada, Kirkland (Québec), octobre 2001.

concerne la sparfloxacine pour laquelle il faut compter environ 4,5 heures. L'administration en présence d'aliments ralentit l'absorption et diminue la concentration de pointe, sans grandes conséquences à l'évidence<sup>27</sup>. Les données d'importance sur la distribution tissulaire des nouvelles fluoroquinolones ne portent que sur la grépfloxacine, la lévofloxacine, la sparfloxacine et la trovafloxacine. Ce sont la grépfloxacine et la sparfloxacine qui pénètrent le mieux dans les tissus et liquides respiratoires. Comme les nouvelles fluoroquinolones ont toutes une demi-vie plus longue que celle de la ciprofloxacine, elles peuvent être administrées une seule fois par jour. L'excrétion de la gatifloxacine et de la lévofloxacine s'effectue principalement par la voie rénale, alors que l'excrétion de la grépfloxacine, de la moxifloxacine, de la sparfloxacine et de la trovafloxacine est surtout extrarénale.

Les principaux effets indésirables de la classe des nouvelles fluoroquinolones, susceptibles d'en limiter l'emploi, sont de nature cardiovasculaire, hépatique et phototoxique. On a constaté que la grépfloxacine et la sparfloxacine provoquent l'allongement de l'espace QTc, d'où le risque accru d'arythmie ventriculaire appelée torsades de pointes, phénomène rare mais potentiellement mortel. Ce risque est plus marqué encore en présence d'anomalies cardiovasculaires préexistantes et en cas d'utilisation concomitante d'autres médicaments (p. ex., les antiarythmiques de la classe I ou de la classe III, la terfénaire, l'astémizole, le cisapride, les antidépresseurs tricycliques) réputés pour leur effet d'allongement de l'espace QTc. À noter que la grépfloxacine (Raxar<sup>®</sup>) a été retirée du marché canadien en octobre 1999 par suite du signalement de cas de torsades de pointes reliés à son utilisation. La sparfloxacine (Zagam<sup>®</sup>) est toujours sur le marché (aux États-Unis), mais sa monographie renferme depuis le 19 octobre 1999 une mise en garde quant à son utilisation chez les personnes présentant des anomalies cardiaques ou prenant des médicaments connus pour allonger l'espace QTc.

De nombreux comptes rendus mentionnent l'hépatotoxicité découlant de l'emploi de la trovafloxacine (Trovan<sup>®</sup>); aussi la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis et Santé Canada ont-ils diffusé en juin 1999 un avis sanitaire à cet égard à l'intention des médecins. La FDA, de concert avec Pfizer, a convenu de restreindre l'utilisation de la trovafloxacine et de son promédicament, l'alatrofloxacine, pour administration intraveineuse, au traitement en milieu hospitalier ou en établissement de soins de longue durée.

Toutes les fluoroquinolones peuvent causer des réactions phototoxiques, provoquées par l'interaction entre les rayons ultraviolets A (UVA) et la molécule de fluoroquinolone. Cette interaction entraîne la formation de produits de photodégradation ou de produits réactifs en présence d'oxygène, susceptibles de causer un dommage tissulaire<sup>28</sup>. La sparfloxacine démontre le plus fort potentiel phototoxique<sup>27</sup>. Les réactions de cette nature causées par ce médicament ont nécessité l'hospitalisation dans environ 10 % à 15 % des cas<sup>28</sup>. La lévofloxacine (Levaquin<sup>®</sup>) et la trovafloxacine provoquent peu d'effets phototoxiques.

Les renseignements disponibles quant aux interactions médicamenteuses avec les nouvelles fluoroquinolones sont limités. On sait que la grépfloxacine diminue l'élimination de la théophylline en inhibant le cytochrome P450 (1A2)<sup>29-31</sup>. La ciprofloxacine est la seule fluoroquinolone connue pour réduire le métabolisme de la warfarine et de la phénytoïne par l'inhibition du cytochrome P450; les nouvelles fluoroquinolones n'influenceraient pas le métabolisme de ces deux médicaments<sup>27,29-31</sup>.

## b) Examen des caractéristiques pharmacodynamiques des nouvelles fluoroquinolones

La mise au point des nouvelles fluoroquinolones répond au désir de s'attaquer au problème de la résistance croissante des pathogènes courants, particulièrement *S. pneumoniae*. Au milieu des années 1980, on s'est rendu compte que des modifications structurales précises amélioraient le spectre et la puissance antibactériens<sup>32</sup>. Toutefois, ces modifications structurales sont aussi à l'origine du profil d'effets indésirables particulier de la classe des nouvelles fluoroquinolones<sup>33</sup>. Il importe de bien cerner le schéma d'innocuité précis des nouvelles fluoroquinolones et d'en tenir compte dans l'interprétation des constatations quant à leur efficacité.

Les fluoroquinolones sont des antibiotiques à large spectre, dont l'activité antibactérienne s'exerce sur une vaste gamme de bactéries Gram-positives et Gram-négatives. La structure modifiée des nouvelles fluoroquinolones explique l'élargissement de leur spectre antibactérien, destiné à couvrir un plus grand nombre de micro-organismes Gram-positifs (p. ex., *S. pneumoniae*)<sup>33</sup>. Toutes les fluoroquinolones sont dotées de la même structure quinoléique fondamentale, à l'exception de la trovafloxacin qui est une naphthyridine.

Les fluoroquinolones sont bactéricides et agissent sur la gyrase et la topoisomérase IV de l'ADN bactérien. C'est en contrecarrant la gyrase que les fluoroquinolones empêchent la formation de la superhélice de l'ADN bactérien<sup>34</sup>. En s'opposant à la topoisomérase IV, les fluoroquinolones empêchent le déroulement et la séparation des deux chaînes de l'ADN, et, ce faisant, compromettent la réplication de l'ADN<sup>35-37</sup>. Les fluoroquinolones peuvent intervenir à ces deux sites, quoique le site d'action principal puisse varier selon le type de bactéries<sup>35-37</sup>. Quant aux enzymes, les fluoroquinolones peuvent manifester à leur égard une sélectivité susceptible de différer de l'une à l'autre<sup>36</sup>.

Les mécanismes de résistance aux fluoroquinolones comprennent des mutations aux sites d'action et la diminution de la pénétration intrabactérienne des fluoroquinolones<sup>36,37</sup>. La présence intrabactérienne réduite peut découler d'une diminution de la pénétration dans la bactérie ou d'une augmentation de l'efficacité du mécanisme de sortie<sup>38</sup>. Le mécanisme de résistance peut varier selon le type de bactéries ou la fluoroquinolone en question car les mécanismes de résistance ne s'appliquent pas à toutes les fluoroquinolones de la même façon<sup>36</sup>. Barry et collab. constatent que les pneumocoques résistants à la pénicilline, à la céfotaxime, à l'érythromycine, à la clindamycine, au triméthoprim/sulfaméthoxazole, à la tétracycline et au chloramphénicol sont pourtant sensibles à la sparfloxacin et à la trovafloxacin, donnant à penser que les nouvelles fluoroquinolones pourraient représenter des options thérapeutiques de rechange dans le traitement d'infections causées par des bactéries multirésistantes<sup>27</sup>.

Par rapport à la ciprofloxacine, les nouvelles fluoroquinolones ont un spectre antibactérien élargi. Si l'on examine leur activité *in vitro*, on constate une couverture améliorée des micro-organismes Gram-positifs (p. ex., *S. pneumoniae*)<sup>27</sup>. Toujours par comparaison avec la ciprofloxacine, c'est la trovafloxacin qui est dotée du plus large spectre (du point de vue de la CMI), alors que la lévofloxacine s'en rapproche le plus<sup>27</sup>. Plus particulièrement, en ce qui concerne *S. pneumoniae* sensible ou résistant à la pénicilline, ce sont la moxifloxacine et la trovafloxacin qui exercent l'activité la plus puissante (sur le plan de la CMI), suivies des autres nouvelles fluoroquinolones<sup>27</sup>. Par contre, les gains quant à l'activité contre les micro-organismes Gram-négatifs, par rapport à la ciprofloxacine, sont limités. L'activité de la ciprofloxacine contre les

anaérobies est minimale, alors que plusieurs des nouvelles fluoroquinolones, à l'exception de la grépaflxacine et de la lévofloxacin, couvrent beaucoup mieux ces micro-organismes. De même, la ciprofloxacine exerce peu d'activité contre les micro-organismes atypiques, tandis que les nouvelles fluoroquinolones les couvrent mieux (p. ex., *C. pneumoniae*)<sup>27</sup>.

## 1.5 Issues de la pneumonie communautaire

Outre les résultats de l'antibiothérapie de la PC généralement mentionnés (réussite clinique<sup>g</sup>, échec clinique<sup>h</sup> et décès), deux autres issues « en rapport avec la morbidité » sont prises en considération par l'étude Pneumonia PORT : (1) le rythme de reprise des activités habituelles ou de l'activité professionnelle par suite du traitement de la PC en milieu hospitalier ou en clinique externe et (2) le taux de persistance des symptômes liés à la pneumonie 30 jours suivant l'instauration de l'antibiothérapie<sup>22</sup>. La description de ces autres issues « en rapport avec la morbidité » revêt de l'importance et, pour citer les chercheurs de l'étude Pneumonia PORT, « [...] permet au médecin d'informer son patient quant à la probabilité de complications potentielles et à l'évolution naturelle de la maladie quant à la résolution des symptômes et au délai escompté de reprise des activités habituelles<sup>22</sup> ». Malheureusement, les comptes rendus publiés d'essais cliniques (examinant l'efficacité et l'innocuité de médicaments aux fins de présentation de demande d'autorisation de mise sur le marché) sur des antibiotiques ne comportent pas de description de ces résultats en fonction du groupe d'intervention. Voilà pourquoi une étude clinique et économique comme celle-ci d'une nouvelle classe d'antibiotiques employés dans le traitement de la PC, comme les fluoroquinolones « d'usage respiratoire », en est réduite à sa plus simple expression (% de réussite clinique et de décès).

On ne prenait pas vraiment en considération ces importantes « issues » de la PC avant la tenue de l'étude Pneumonia PORT, mise sur pied sous l'égide de l'Agency for Health Care Policy and Research du National Institute of Health aux États-Unis (projet subventionné R01 HS06468). Le projet Pneumonia PORT décrit le déroulement et le résultat des interventions mises à l'essai dans le traitement de la PC chez 900 malades traités en externe et 1 300 malades hospitalisés<sup>22</sup>. Même si le principal objectif du projet Pneumonia PORT consistait à mieux connaître le résultat médical des interventions dans le traitement de la PC, l'étude a élargi sa portée pour englober plus que les simples notions de mortalité à court terme et les résultats thérapeutiques habituellement considérés dans les essais cliniques sur la PC, soit les notions de « réussite clinique » ou « d'échec clinique ». Ainsi, l'étude mentionne que trois décès (0,3 %) attribuables à la pneumonie surviennent dans la population externe participante. Au 30<sup>e</sup> jour, 95,6 % des malades traités en externe et occupant un emploi avaient repris leurs activités habituelles, mais 76 % de tous les malades traités en externe présentaient encore au moins un symptôme persistant rattaché à la pneumonie<sup>22</sup>.

---

<sup>g</sup> **Réussite clinique** : La *guérison* consiste en la résolution des signes et symptômes de la pneumonie, l'amélioration ou la disparition des anomalies radiographiques, et l'inutilité de poursuivre l'antibiothérapie; l'*amélioration* s'exprime par la défervescence, l'atténuation des autres signes et symptômes, l'atténuation ou la résolution des anomalies radiographiques et l'inutilité de poursuivre l'antibiothérapie.

<sup>h</sup> **Échec clinique** : L'*échec* consiste en la persistance des anomalies radiographiques, des signes et des symptômes, ou en la nécessité de poursuivre l'antibiothérapie pour motif de réponse inappropriée; la *rechute*, subséquente à la guérison ou à l'amélioration clinique à la fin du traitement, se manifeste par une reprise des symptômes à une consultation subséquente, ou consiste en une guérison ou une amélioration clinique à la fin du traitement tout en poursuivant l'antibiothérapie de la PC dans le cadre de l'étude.

Néanmoins, si l'on extrapole en se fondant sur les données connues quant à la mortalité et à la morbidité rattachées à la PC aux États-Unis, on peut dès lors supposer que la maladie occasionne 6,4 millions de jours d'activité restreinte, 3,9 millions de jours d'alitement et 1 million de jours d'absentéisme par an au Canada<sup>40</sup>.

### **1.5.1 Évaluations économiques axées sur la pneumonie communautaire**

L'évaluation économique d'interventions thérapeutiques dans certaines affections facilite la prise de décisions judicieuses dans le contexte de ressources financières limitées. Cependant, peu d'études publiées sont axées sur le traitement ambulatoire empirique de la PC, son coût et ses conséquences<sup>41-43</sup>. Plusieurs analyses du fardeau imposé par la maladie ou du coût de la PC ont été effectuées, mais elles soulignent toutes, au bout du compte, la nécessité d'évaluer pleinement les coûts et conséquences des diverses stratégies thérapeutiques empiriques<sup>44-46</sup>.

Idéalement, les essais cliniques comparatifs, prospectifs, à répartition aléatoire et à double insu examinant l'efficacité et l'innocuité des traitements médicamenteux de la PC, aux fins de présentation d'une demande d'autorisation de mise sur le marché, devraient comporter précisément l'étude des coûts et des répercussions de ces stratégies thérapeutiques (réussite clinique, effets indésirables, jours de morbidité, etc.). En réalité, toutefois, les essais cliniques conçus pour évaluer les seuls aspects de l'efficacité et de l'innocuité constituent les sources d'information de l'évaluation économique de la PC. Comme les schémas de résistance bactérienne évoluent rapidement dans le monde, l'utilisation des résultats sur l'efficacité et l'innocuité d'essais cliniques rétrospectifs pour évaluer les conséquences ou comme données à modéliser pour estimer les coûts risque d'aboutir à des conclusions trompeuses sur le rapport coût-efficacité de nouvelles modalités thérapeutiques de la PC.

Une analyse parrainée par l'OCCETS (1997), fondée sur des données rétrospectives tirées de demandes de règlement de soins et services de santé, estime l'efficacité de trois macrolides d'après les « taux de réussite clinique évaluable » extraits d'une synthèse d'ouvrages publiés<sup>41</sup>. L'étude constate que l'érythromycine, par rapport aux nouveaux macrolides (clarithromycine et azithromycine), représente la stratégie dominante dans le traitement de la PC. Toutefois, l'analyse ne tient pas compte de l'incidence économique de l'hospitalisation ou de l'aiguillage vers des spécialistes en cas d'échec thérapeutique. Ce type de renseignements provient habituellement d'une étude prospective, indisponible dans le cadre de l'analyse en question.

Dans leur étude, Backhouse et collab. ont conçu un modèle analytique décisionnel pour comparer trois antibiotiques courants (l'amoxicilline, le céfaclor et l'association amoxicilline-clavulanate) dans le traitement ambulatoire de la PC<sup>43</sup>. Les auteurs concluent que le taux d'efficacité clinique des antibiotiques constitue le principal facteur déterminant du modèle économique, et que même de faibles écarts d'efficacité ont un effet important sur le classement des médicaments au chapitre de la rentabilité. De même, les coûts liés aux soins de santé découlant de l'échec thérapeutique sont plus élevés que le seul coût du médicament. Cependant, il faut préciser que, dans cette étude également, la détermination des coûts et des conséquences du traitement de la PC repose sur des estimations rétrospectives tirées de comptes rendus d'essais cliniques, ce qui rend contestable l'application générale de ces résultats à des régions géographiques particulières.

Plusieurs auteurs mettent en relief les difficultés méthodologiques entravant l'exécution d'une évaluation économique crédible, au vu de l'insuffisance de données économiques collectées de façon prospective. Plus précisément, ces difficultés empêchent d'obtenir une véritable vue d'ensemble du fardeau imposé par la PC :

- La détermination du taux d'efficacité clinique par type de patients, région et lieu de traitement (milieu hospitalier ou milieu communautaire)<sup>47</sup>.
- La prise en compte des seuls coûts immédiats des diverses stratégies thérapeutiques sans évaluation des coûts en aval et des répercussions de l'échec thérapeutique (p. ex., calcul des « jours de productivité perdue » ou des jours de morbidité)<sup>48</sup>.
- La formation d'un groupe d'abstention thérapeutique ou « d'absence d'intervention » dans l'évaluation du rapport coût-efficacité des différents traitements (dans les essais cliniques, cette éventualité est considérée comme contraire à l'éthique; toutefois, ce serait seulement ainsi que les études économiques de la PC pourraient relever les coûts et conséquences de l'abstention thérapeutique)<sup>47</sup>.
- L'insuffisance d'analyses en intention de traitement : peu d'essais cliniques font mention des réussites et échecs cliniques dans une population considérée sous l'angle du principe de vouloir traiter; en excluant cette perspective, on risque d'introduire des biais dans l'évaluation du taux d'efficacité clinique en vertu duquel on établit ultimement le rapport coût-efficacité<sup>49</sup>.
- L'utilisation d'essais cliniques ou de données de nature observationnelle provenant d'études rétrospectives comme sources d'information; ces données probantes auront encore et toujours une utilité limitée en raison des changements de la sensibilité aux antibiotiques au fil du temps<sup>49</sup>.
- Le fait de ne pas rapporter de résultats « reliés à la morbidité » comme le nombre de jours d'activité restreinte, le nombre de jours d'alitement, le nombre de jours d'absentéisme, le rythme de reprise des activités habituelles ou de l'activité professionnelle, et la persistance des symptômes relatifs à la pneumonie 30 jours suivant l'instauration de l'antibiothérapie.

## 2. MÉTHODES

### 2.1 Examen clinique

#### 2.1.1 Critères de sélection

Les critères mentionnés ci-dessous ont présidé à la sélection des études à examiner :

*Type de participants* : Il s'agit d'adultes chez qui l'on a diagnostiqué une pneumonie communautaire (PC), traités en milieu hospitalier ou en milieu communautaire.

*Type d'interventions* : L'utilisation de l'une ou l'autre des six nouvelles fluoroquinolones (gatifloxacine, grépafloracine, lévofloxacine, moxifloxacine, sparfloxacine ou trovafloxacine) et l'utilisation d'au moins un antibiotique comparateur. La durée du traitement doit être d'au moins sept jours.

*Type de résultats mesurés* : Le principal résultat mesuré dans le traitement de la PC est la réussite clinique (guérison ou amélioration). En second lieu, l'étude doit stratifier, dans la mesure du possible, le résultat clinique en fonction des aspects suivants : (a) l'antibiotique particulier (une fluoroquinolone ou un antibiotique d'une autre classe), (b) le micro-organisme vraisemblablement en cause et (c) le type de malades (p. ex., une personne âgée, une personne souffrant d'affections concomitantes).

*Type d'études* : Il s'agit d'un essai clinique comparatif et à répartition aléatoire (ECR) [les résultats d'ECR (ou d'une méta-analyse d'essais cliniques de ce type) comptant un nombre approprié de participants afin de réduire au minimum le risque d'obtention de résultats faux positifs ou faux négatifs sont considérés comme des données probantes de niveau I].

Au tableau 2 figure un sommaire des critères d'inclusion et des critères d'exclusion.

#### 2.1.2 Recherche documentaire

Nous avons effectué une recherche exhaustive dans des bases de données bibliographiques électroniques (MEDLINE<sup>®</sup> et EMBASE<sup>®</sup>) pour repérer des articles sur le traitement de la pneumonie communautaire publiés durant la période allant de janvier 1993 à décembre 1999. L'annexe I décrit la stratégie de recherche utilisée. Les principales vedettes-matières (MeSH) utilisées et segmentées comprennent :

Pneumonia,-Bacterial	Ciprofloxacin	Cefaclor
Bronchopneumonia	Ofloxacin	Cefuroxime
Pneumonia,-Viral	Anti-Infective-Agents,-	Cephalexin
Community-Acquired	Quinolones	Tetracycline
Infections	Anti-Infective-Agents,-	Penicillin-V
Pleuropneumonia	Fluoroquinolone	Doxycycline
Bronchitis	Erythromycin	
Influenza	Amoxicillin	
Common-Cold	Amoxicillin-Potassium-	
Legionellosis	Clavulanate-Combination	



Nous avons également utilisé plusieurs autres mots-matières, notamment *lower-respiratory infection*, *respiratory tract infection* et le nom des antibiotiques particuliers (p. ex., *cefuroxime axetil*, *TMP-SMX*, *levofloxacin*, *moxifloxacin*, etc.). Nous avons limité la recherche d'articles publiés pendant cette période aux publications de langue anglaise. Nous avons d'abord envisagé d'ignorer les études effectuées ailleurs qu'en Amérique du Nord, parce que les schémas de sensibilité et de résistance bactériennes diffèrent grandement d'un continent à un autre, pour ne pas dire d'une région du monde à une autre. Mais, comme nous n'avons pu recenser beaucoup de données probantes de niveau I sur le traitement de la PC en Amérique du Nord, nous avons retenu des études de l'étranger. Nous avons écarté les études chez l'animal et les exposés de synthèse qui ne renferment pas de données originales sur le traitement de la pneumonie communautaire, de données méta-analytiques ou de renseignements sur le rapport coût-efficacité, ainsi que les exposés de cas.

De plus, nous avons dépouillé manuellement la bibliographie des articles relevés. Le dépouillement s'est étendu aux résumés de la 39<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, tenue du 26 au 29 septembre 1999 à San Francisco (Californie).

Enfin, l'OCCETS a communiqué avec tous les fabricants des nouvelles fluoroquinolones pour obtenir plus de renseignements concernant des études inédites.

### **2.1.3 Processus de sélection**

- a. *Sélection des études susceptibles d'être pertinentes* : Un chercheur (LV) et un adjoint à la recherche (AC) ont examiné les mentions pour rejeter celles jugées non pertinentes d'après le titre de la publication et les renseignements contenus dans le résumé. Ils ont rejeté les exposés de cas, les études portant sur une population pédiatrique, les exposés de synthèse et les études sans rapport avec l'utilisation de l'une ou l'autre des nouvelles fluoroquinolones dans le traitement de la PC.
- b. *Sélection des études pertinentes* : Nous avons obtenu l'exemplaire intégral des études susceptibles d'être pertinentes qu'un adjoint à la recherche a préparé en vue de l'examen méthodique en dissimulant les renseignements caractéristiques de l'article (p. ex., le nom des auteurs, les renvois à des centres particuliers) et en enlevant les sections de la discussion et de la conclusion. L'objectif de ce camouflage consiste à ne présenter aux examinateurs scientifiques que l'information concernant la structure méthodologique et les constatations de l'étude. Deux examinateurs (LV et GGZ) ont procédé, chacun de leur côté, à la sélection finale des études pertinentes en fonction des critères énumérés au tableau 2.
- c. *Évaluation de la qualité* : Les deux examinateurs ont évalué, de façon indépendante, la qualité des études retenues en utilisant l'échelle Jadad à trois items<sup>50</sup> (voir l'annexe II). La qualité est cotée selon une échelle allant de 0 à 5. En ce qui concerne les études sur l'efficacité thérapeutique dans la PC, l'évaluation de la qualité porte sur l'assignation aléatoire, le mécanisme d'insu et le suivi; quant à l'aspect des effets indésirables, l'évaluation de la qualité est axée sur l'assignation aléatoire, le mécanisme d'insu et la comparaison avec l'état de référence dans les divers groupes d'intervention.

#### **2.1.4 Extraction des données**

Deux chercheurs (LV et GGZ) ont extrait des études l'information suivante: la nature du traitement, les critères diagnostiques utilisés, le type de micro-organisme, les caractéristiques des participants, les effets indésirables, la structure de l'étude, la durée du suivi, la taille de l'échantillon et le type d'analyses statistiques. Ils ont procédé à la collecte de ces données à l'aide d'un formulaire, lequel figure à l'annexe III. Un adjoind à la recherche, exclu du processus d'examen scientifique des études, a relevé la source de financement des études dans le compte rendu intégral du projet de recherche.

Chacun des examinateurs a saisi les données synthétiques dans une base de données constituée dans l'application Access 97 de Microsoft®. Les lacunes, constatées à l'examen à l'aveugle, dans l'extraction de données ont été comblées par un troisième chercheur (CJM).

Les données concernant le résultat clinique d'intérêt principal (la réussite clinique) ont été extraites et regroupées afin d'obtenir une estimation globale de l'efficacité pratique de la nouvelle fluoroquinolone et de ses comparateurs. De même, les données sur les résultats secondaires ont été extraites et regroupées afin d'obtenir une estimation de l'efficacité pratique des nouvelles fluoroquinolones.

#### **2.1.5 Analyse statistique**

C'est par le test de concordance Kappa que le degré de concordance entre les deux examinateurs a été déterminé<sup>51</sup>. L'estimation de l'efficacité pratique des nouvelles fluoroquinolones s'exprime par l'écart de risque [ER, IC de 95 % (la présence de « 0 » dans l'intervalle signifie qu'il n'y a pas d'écart)], soit l'écart de l'effet en pourcentage d'après le modèle à effets aléatoires<sup>52</sup>.

L'écart de risque est défini comme étant l'écart absolu entre le taux du résultat d'intérêt dans le groupe de la fluoroquinolone et ce taux dans le groupe de l'antibiotique comparateur. Il indique la mesure absolue de l'effet, offrant au clinicien l'écart absolu entre le taux de réussite clinique dans le groupe de la fluoroquinolone et ce taux dans le groupe des comparateurs. À l'opposé de l'ER se trouve le nombre de personnes à traiter (NPT); dans le cadre de la présente analyse, le NPT correspond au nombre de personnes qu'il faut traiter pour obtenir une réussite clinique de plus. Nous avons utilisé la technique des effets aléatoires pour calculer l'écart de risque, les données statistiques synthétiques globales et les intervalles de confiance. La technique des effets aléatoires permet d'obtenir une estimation prudente (c.-à-d. des intervalles de confiance étendus) parce qu'elle tient compte de la variation interétudes.

L'estimation du taux d'effets indésirables dans les groupes d'intervention thérapeutique s'exprime sous forme de ratio d'incidence approché (RIA) calculé selon la technique de l'effet fixe (méthode de Peto)<sup>83</sup>. La technique des effets fixes est considérée comme un test de signification valide de l'hypothèse globale nulle de « sans effet » de l'écart entre les taux d'effets indésirables des fluoroquinolones et de leurs comparateurs.

L'hétérogénéité interessais est évaluée par le test Q de Cochran de l'application Cochrane Collaboration's Review Manager (version 4.0.4. de 1999)<sup>53</sup>. Nous avons également effectué des analyses de sensibilité en regroupant les essais selon leur qualité et la voie d'administration (orale contre IV/orale). En ce qui concerne les résultats d'intérêt secondaire, les analyses de

sensibilité sont fondées sur l'estimation de l'ampleur de l'effet d'après le modèle des effets aléatoires<sup>52</sup>. Tous les calculs relatifs aux méta-analyses ont été effectués dans l'application Cochrane Collaboration's Review Manager<sup>53</sup>.

## **2.2 Examen économique**

### **2.2.1 Sélection des études d'évaluation économique**

La recension repose sur la stratégie de recherche documentaire générale mise en œuvre dans le cadre du présent projet (voir l'annexe I), combinée à la vedette-matière MeSH « *economic* » et au terme de recherche générique « *cost* ». Plus précisément, nous avons sélectionné les études rendant compte d'analyses coût-efficacité comparant de nouvelles fluoroquinolones à d'autres antibiotiques dans le traitement de la PC.

### **2.2.2 Évaluation critique**

De chacune des études jugées admissibles, on a extrait les données sur l'efficacité pratique, l'innocuité et le coût du traitement de la PC. Nous avons évalué les articles relevés par l'application des six principes fondamentaux de qualité d'analyse coût-efficacité d'Udvarhelyi<sup>54</sup>. Ces six principes sont les suivants : (1) une définition précise de la perspective; (2) un énoncé explicite à propos des avantages; (3) un énoncé clair quant à tous les coûts pertinents pris en compte en fonction de la perspective choisie; (4) le redressement des coûts et des conséquences selon les périodes d'application; (5) l'exécution d'analyses de sensibilité; (6) la présence d'une mesure globale<sup>54</sup>.

### **2.2.3 Analyse économique**

Nous avons conçu deux modèles décisionnels afin de comparer les coûts et conséquences des fluoroquinolones et des antibiotiques comparateurs dans le traitement de la PC chez des personnes à risque de mortalité soit faible, soit modéré. Les modèles correspondent à deux types de population circonscrits selon les critères Fine de détermination du risque de mortalité due à la PC chez des personnes en quête de traitement<sup>26</sup>. Ainsi, le risque de mortalité due à la PC s'accroît avec l'âge et la présence de comorbidité<sup>26</sup>. C'est pourquoi les personnes à faible risque (niveaux de I à III) sont étudiées en vertu de l'un des modèles, alors que les personnes à risque modéré (niveau IV) le sont en vertu de l'autre.

L'analyse de minimisation des coûts (AMC) repose sur l'hypothèse de l'équivalence d'efficacité. Dans ce type d'analyses, le traitement médicamenteux le moins coûteux est sélectionné à titre de traitement de choix. L'AMC est considérée comme la principale évaluation économique, et la thèse de l'équivalence thérapeutique est justifiée par l'absence d'écart d'efficacité notable (selon le principe de vouloir traiter), ou en vertu du mince avantage en faveur des fluoroquinolones, établi d'après des données probantes cliniques limitées. Cette faiblesse des données cliniques probantes tient au nombre restreint d'essais cliniques disponibles et à leur qualité qui va de faible à moyenne, particulièrement en ce qui concerne l'aspect des abandons inexplicables qui empêche la tenue d'analyses en intention de traitement. En outre, seule quatre études évaluent les fluoroquinolones dont l'utilisation est autorisée sans restriction au Canada (c.-à-d. la gatifloxacine, la lévofloxacine et la moxifloxacine) (voir la section 3.1).

L'analyse coût-efficacité (ACE) est fondée sur la thèse de l'efficacité relative telle qu'elle est précisée dans une méta-analyse d'essais thérapeutiques évaluant l'efficacité clinique des nouvelles fluoroquinolones. Tous les essais portant sur l'efficacité clinique des antibiotiques (inscription) visent à établir l'équivalence clinique entre l'antibiotique à l'étude et les traitements existants. Étant donné que l'antibiothérapie de la PC est de nature empirique, la formation de groupes d'intervention sous placebo irait à l'encontre de l'éthique. Par conséquent, les écarts de réussite thérapeutique entre les deux antibiotiques à l'étude devraient être remis en question. De nombreux facteurs influencent le taux de réussite clinique. Parmi ceux-ci, mentionnons l'observance thérapeutique du régime posologique à l'essai, la survenue d'effets indésirables, la résistance bactérienne à l'antibiotique et les habitudes de prescription du médecin [dans de nombreux essais, la décision d'ajouter d'autres antibiotiques ou de sélectionner la voie d'administration ou de passer d'une voie à une autre (IV ou orale) relève du médecin traitant]. Au vu de la rareté des analyses en intention de traitement et de l'absence de comparaison entre les groupes d'intervention en fonction de ces facteurs, on peut observer des écarts d'efficacité clinique inexplicables. Par conséquent, il est judicieux d'entreprendre une ACE pour déterminer des écarts potentiels du rapport coût-efficacité dans l'éventualité de l'échec thérapeutique.

C'est en utilisant des modèles décisionnels que nous avons déterminé de façon systématique les coûts de la disparition de la PC (réussite contre décès) d'après une succession d'événements à compter de la première consultation d'une personne souffrant de PC. Un modèle décisionnel encadre la séquence des événements et illustre le choix des décisions cliniques et thérapeutiques en vertu de conditions d'incertitude. L'analyse décisionnelle a été effectuée à l'aide des logiciels DATA<sup>®</sup> 3.5 de Treeage Software, Inc. (version 3.5.4) et Microsoft<sup>®</sup> EXCEL 97 SR-2.

La situation de base du modèle consiste en un diagnostic clinique de PC suivi d'une décision thérapeutique, soit l'utilisation d'une nouvelle fluoroquinolone ou d'un antibiotique comparateur chez 1 000 personnes. En fonction du risque de mortalité, soit faible soit modéré, le modèle simule la probabilité qu'un malade soit hospitalisé (voir la figure 1). La dernière séquence du modèle est la résolution de la pneumonie, à la faveur d'une réussite clinique, ou le décès. Les personnes qui ne répondent pas au traitement initial (non-répondeurs) sont traitées par l'autre antibiotique (la fluoroquinolone ou le comparateur) soit en milieu hospitalier, soit à domicile (traitement ambulatoire). Ce traitement hospitalier ou ambulatoire se conclut par la réussite clinique ou le décès. Les personnes n'ayant pas répondu au traitement initial (fluoroquinolone ou comparateur) en milieu hospitalier y séjournent pendant une longue période. Le modèle n'établit pas de distinction entre les taux de mortalité des diverses options thérapeutiques; rien ne vient appuyer la nécessité d'établir cette distinction et, par conséquent, les taux de mortalité due à la PC (niveaux Fine I à III ou IV) sont tirés de l'étude Pneumonia PORT<sup>26</sup> (tableau 3, p. 248).

Le modèle incorpore les données de probabilité provenant de l'étude Pneumonia PORT<sup>26</sup> et les méta-analyses des données de l'essai clinique tirées de l'examen clinique de cette classe. Pour vérifier la solidité des résultats, nous avons effectué des analyses de sensibilité en changeant les variables selon les fourchettes de valeur tirées de la documentation publiée, soit  $\pm 50\%$  des estimations, des intervalles de confiance (IC) de 95 %, le cas échéant, et l'augmentation du double et la réduction de moitié des coûts.

### *a) Perspective de l'analyse*

Le principal point de vue de la présente évaluation économique est celle d'un gouvernement provincial payeur assumant tous les coûts des soins de santé. L'évaluation n'a pu être effectuée sous l'angle sociétal en raison de l'insuffisance de l'information sur les coûts et les conséquences non médicaux. Par conséquent, seuls les coûts médicaux directs sont pris en considération.

### *b) Antibiotiques comparateurs*

Le choix des comparateurs découle du principal objectif du présent projet de recherche : l'utilisation des nouvelles fluoroquinolones dans le traitement de la PC. La sélection des comparateurs des nouvelles fluoroquinolones s'inspire des essais cliniques sur l'efficacité et l'innocuité des fluoroquinolones, effectués avant tout pour obtenir l'autorisation de les mettre sur le marché. Nous avons d'abord prévu comparer les nouvelles fluoroquinolones à tous les comparateurs appropriés, notamment à l'antibiotique de rechange le moins dispendieux (l'érythromycine), mais nous avons dû y renoncer pour cause d'insuffisance de données probantes à ce sujet. Seule une des études retenues évalue l'érythromycine à titre de comparateur<sup>61</sup>, et aucune d'elles ne porte sur une tétracycline. D'autre part, la tendance à la monothérapie par l'érythromycine ou la tétracycline est, à l'évidence, à la baisse dans la prise en charge ambulatoire de la maladie. Carrie et collab. signalent que, de 1995 à 1998, l'emploi de l'érythromycine (dans l'ensemble) a chuté de 29 %, alors que celui de la tétracycline a diminué de 19 %<sup>90</sup>. Quoique le rapport entre l'utilisation d'antibiotiques dans le traitement ambulatoire et la résistance bactérienne n'ait pas fait l'objet d'un examen approfondi, Chen et collab. mentionnent que, au Canada, le taux de résistance aux macrolides et à la tétracycline du *S. pneumoniae* s'est accru [respectivement de 1,2 % à 6,7 %, et de 2,4 % à 6,9 %] de 1988 à 1998<sup>77</sup>.

Pour tous ces motifs, l'ACE repose sur la comparaison d'une nouvelle fluoroquinolone (nous avons choisi la lévofloxacine parce que c'est la seule fluoroquinolone disponible pour usage courant au Canada au début de 2000) au médicament le plus fréquemment utilisé dans les essais cliniques comparatifs, à savoir la clarithromycine. Cet antibiotique constitue également à l'heure actuelle l'un des antibiotiques de première intention dans le traitement de la PC. De plus, afin de véritablement rendre compte des diverses solutions de rechange disponibles, nous comparons, dans l'AMC, les trois fluoroquinolones dont l'utilisation au Canada est autorisée sans restriction (gatifloxacine, lévofloxacine et moxifloxacine) à deux comparateurs dont le spectre d'action est équivalent, notamment s'agissant de la couverture des micro-organismes atypiques :

(i) l'amoxicilline / acide clavulanique combinés à l'érythromycine et (ii) le céfuroxime axétil associé à l'érythromycine. Les lignes directrices canadiennes sur le traitement de la PC font également mention de ces comparateurs (voir le tableau 1).

Dans l'ACE, le choix du traitement de deuxième recours chez les personnes n'ayant pas répondu au traitement initial varie selon la nature de ce traitement initial et la voie d'administration. Certaines des personnes dont l'infection n'a pas été jugulée par une nouvelle fluoroquinolone (en administration orale ou IV/orale) ont été hospitalisées pour subir un traitement par la ceftriaxone administrée en IV (1-2 g/jour) et par l'érythromycine IV (500 mg aux six heures/jour). Les autres personnes n'ayant pas répondu à une nouvelle fluoroquinolone ont été traitées à domicile (traitement ambulatoire), selon un régime thérapeutique établi en fonction de la voie d'administration du médicament :

- a) chez les personnes n'ayant pas répondu à une nouvelle fluoroquinolone en administration IV/orale, l'antibiotique choisi est la clarithromycine, en raison de sa place actuelle en tant qu'antibiotique de première intention dans le traitement de la PC;
- b) chez les personnes n'ayant pas répondu à une nouvelle fluoroquinolone administrée par voie orale, l'antibiotique de rechange est la combinaison du céfuroxime axétil (500 mg deux fois par jour) et de la clarithromycine (500 mg deux fois par jour).

Quant aux personnes souffrant de PC ne répondant pas au traitement par l'antibiotique comparateur, l'antibiotique de rechange est une nouvelle fluoroquinolone (lévofloxacine).

La décision d'hospitalisation afin de traiter la PC se traduit invariablement par un séjour de quatre jours, quel que soit le médicament utilisé. Chez les personnes sensibles au traitement, l'administration intraveineuse de la fluoroquinolone ou de l'antibiotique comparateur est maintenue pendant le séjour hospitalier de quatre jours. À la sortie de l'hôpital, ce traitement se poursuit à domicile pendant 10 jours par la forme orale du médicament employé à l'hôpital.

Les personnes ne répondant pas au traitement initial administré par voie IV pendant les deux premiers jours du séjour hospitalier sont soumises au traitement par l'antibiotique (ou la combinaison) de rechange administré par voie IV pendant quatre autres jours à l'hôpital<sup>84-88</sup>. (Un séjour hospitalier de quatre jours, ou plus long dans le cas de complications liées à l'absence de réponse, est considéré comme un « séjour moyen des cas types » en vertu de la Liste des coûts des services de santé au Manitoba.) Les personnes souffrant de PC, ne répondant pas au traitement, et toujours vivantes après six jours de traitement par voie IV, poursuivent le traitement à domicile pendant 10 jours avec la forme orale du dernier médicament employé à l'hôpital. Le modèle n'établit pas de distinction entre les taux de mortalité des diverses options thérapeutiques; rien ne vient appuyer la nécessité d'établir une telle distinction et, par conséquent, les taux de mortalité due à la PC (niveaux Fine I-III ou IV) sont tirés de l'étude Pneumonia PORT<sup>26</sup> (tableau 3, p. 248).

Quant aux malades externes, ils sont traités pendant 10 jours par l'un des deux comparateurs, soit une fluoroquinolone (lévofloxacine) ou l'antibiotique comparateur (clarithromycine).

Au regard de chacun des sous-groupes de malades (risque faible ou modéré de mortalité due à la PC), nous avons construit un seul arbre décisionnel (Figures 2 et 3) pour comparer les nouvelles fluoroquinolones<sup>i</sup> à un comparateur approprié d'usage clinique courant. La formation des sous-groupes de malades est conforme à deux des trois regroupements par risque établis selon un indice de gravité de la pneumonie<sup>26</sup> dont fait mention l'étude Pneumonia PORT<sup>22</sup>. Les principales différences entre les sous-groupes soumis à la modélisation résident dans le nombre de personnes admises à l'hôpital par suite du diagnostic de PC et le taux de mortalité.

---

<sup>i</sup> Bien que les taux de réussite clinique indiqués dans le présent arbre décisionnel soient fondés sur une méta-analyse de toutes les nouvelles fluoroquinolones disponibles, seule la lévofloxacine était autorisée au Canada au moment de la rédaction du présent rapport. Par conséquent, les estimations du rapport coût-efficacité tiennent compte du coût de la lévofloxacine, mais d'un « effet » représentant l'effet global de la classe de médicament d'après la méta-analyse.

Les taux d'efficacité dans le groupe à faible risque de mortalité (niveaux Fine I à III) proviennent de la combinaison des taux des groupes d'intervention des essais cliniques soumis à l'étude méta-analytique clinique. Quant aux taux d'efficacité dans le groupe à risque de mortalité modéré (niveau Fine IV), il s'agit des taux de l'examen clinique corrigés à la baisse en proportion de la probabilité de mortalité accrue dans ce groupe<sup>22</sup>. Autrement dit, nous savons que la mortalité globale due à la PC chez les personnes de niveau Fine IV est d'environ 9,3 % (source 26, tableau 3, p. 248) et, dans la même veine, nous supposons que les personnes des essais cliniques sont aux niveaux Fine I-III. Le taux de réussite clinique (94,7 %) a été corrigé à la baisse d'après la probabilité accrue de mortalité (9,3 %) dans le groupe à risque modéré de mortalité (niveau Fine IV); le calcul s'établit comme suit, soit 94,7 % moins 9,3 % pour obtenir un taux de réussite clinique approximatif des fluoroquinolones dans le groupe à risque modéré de 85,4 %. Dans la modélisation, nous n'avons pas pris en considération l'option « d'absence de traitement » ou « d'abstention thérapeutique » puisque, en règle générale, le médecin traitant ne considère pas qu'il s'agit là d'une option possible chez un malade atteint de PC.

### *c) Horizon prévisionnel*

L'horizon prévisionnel de la présente analyse couvre un seul épisode de PC, lequel commence par le diagnostic et se termine soit par la résolution des symptômes (réussite) ou le décès.

### *d) Mesure des résultats*

Dans l'analyse coût-efficacité, le principal résultat d'intérêt est la réussite clinique avec l'antibiotique de première intention. La réussite clinique est définie comme étant la résolution des signes et symptômes de la pneumonie, l'atténuation ou la disparition des anomalies radiographiques et l'inutilité de poursuivre l'antibiothérapie (guérison); ou encore par la défervescence, l'atténuation des autres signes et symptômes, l'atténuation ou la disparition des anomalies radiographiques et l'inutilité de prolonger l'antibiothérapie (amélioration).

*Réussite clinique de l'antibiothérapie* : La probabilité de la réussite du traitement de premier recours est calculée d'après les résultats d'essais cliniques de phase III (inscription). Les taux d'efficacité chez une population « évaluable du point de vue clinique » au terme du traitement ont été utilisés et résumés par la méta-analyse. Les taux de réussite clinique sont fondés sur une méta-analyse qui englobe les nouvelles fluoroquinolones « d'usage respiratoire » suivantes : gatifloxacine, grépfloxacine, lévofloxacine, moxifloxacine, sparfloxacine et trovafloxacine.

*Hospitalisation* : Selon l'étude Pneumonia PORT, l'hospitalisation au moment du diagnostic est considérée comme une éventualité, quelle que soit la gravité de la maladie à ce moment-là<sup>22</sup>. Cette étude multicentrique s'est déroulée, entre autres, à un centre canadien, dont l'apport est considérable des points de vue de la taille de l'échantillon et des résultats. La probabilité de l'hospitalisation est tirée des taux signalés dans cette étude<sup>26</sup> et soumis à l'analyse de sensibilité.

*Décès* : La probabilité de mortalité provient également de l'étude Pneumonia PORT<sup>26</sup> car les taux de mortalité par niveau de risque (I à V) y sont mentionnés (p. 248). Le taux de mortalité dont il est fait mention dans cette étude de nature observationnelle quant aux niveaux IV et V (les niveaux où l'hospitalisation est le plus souvent nécessaire) s'apparente de près au taux (17 % dans l'ensemble) indiqué dans une étude signalée par Marrie et collab. couvrant une période de cinq ans (1981-1986) dans un hôpital de soins primaires à Halifax<sup>8</sup>. Dans une autre étude

canadienne, Chow et collab. soulignent que, sur une période de cinq ans (1987-1992), 16 % des personnes porteuses d'un diagnostic de PC décèdent à l'hôpital<sup>12</sup>.

L'analyse ne tient pas compte des EI car on a supposé que leur survenue et leur influence sont les mêmes dans les deux groupes d'intervention des études qui font mention de leurs effets (voir les sections 3.1.3 et 3.1.4).

#### ***e) Mesure des résultats économiques***

Le présent rapport contient les résultats économiques de l'AMC et de l'ACE. À noter que l'AMC ne compare que les coûts des nouvelles fluoroquinolones et des antibiotiques comparateurs puisque tous les autres coûts de santé sont jugés équivalents, quel que soit l'antibiotique choisi. L'hypothèse fondamentale veut que les nouvelles fluoroquinolones et les antibiotiques comparateurs soient d'efficacité équivalente; le médicament le moins coûteux devient alors la stratégie la plus rentable dans le traitement de la PC.

L'analyse coût-efficacité (ou coûts-conséquences) repose sur l'écart d'efficacité présumé, tel qu'il est relevé dans la méta-analyse, en tant que mesure de « l'effet »; c'est-à-dire l'écart du nombre de réussites cliniques [exprimé sous forme d'écart de risque (ER) ou de pourcentage d'écart de l'effet] entre les données réunies des groupes traités par une nouvelle fluoroquinolone et les données combinées des groupes traités par l'antibiotique comparateur dans les essais cliniques sur l'efficacité. Le rapport coût-efficacité prend la forme du coût incrémental (ou des économies) de l'obtention d'une réussite clinique de plus par 1 000 personnes traitées par une nouvelle fluoroquinolone.

#### ***f) Mesure et valorisation des coûts***

L'AMC n'englobe que les coûts des traitements médicamenteux (fluoroquinolones et autres antibiotiques), en vertu de la supposition que tous les autres coûts sont égaux conformément à l'hypothèse de l'équivalence thérapeutique des divers régimes. Le tableau 3 présente le coût de la forme orale de trois des nouvelles fluoroquinolones dont l'usage est autorisé au Canada, ainsi que des trois comparateurs, provenant de la liste des produits des mois de mai à juillet 2001 de MEDIS, un grossiste en produits pharmaceutiques dont le rayon d'action couvre tout le pays. Pour obtenir le coût global quotidien du traitement oral de la PC, nous avons ajouté des honoraires de pharmacien de 6 \$ au coût de chacun des médicaments.

Comme l'ACE ne se place pas sous l'angle sociétal, elle ne prend en considération aucun coût indirect lié aux dispensateurs de soins, ni frais remboursables. Étant donné la brièveté de l'horizon prévisionnel, l'actualisation des coûts n'est pas nécessaire. La présente analyse n'englobe que deux coûts directs et variables : le coût du traitement médicamenteux et le coût du séjour hospitalier. Le coût des services médicaux tant en milieu ambulatoire qu'en milieu hospitalier est exclu puisque l'on suppose qu'il est le même dans les deux interventions. Les divers coûts sont précisés au tableau 3.

Le coût de la forme orale de la lévofloxacine, de la clarithromycine et du céfuroxime axétil provient d'une version antérieure (de février à avril 2000) de la liste des produits pharmaceutiques de MEDIS. De même, pour obtenir le coût global quotidien du traitement oral de la PC, nous avons ajouté des honoraires professionnels de 6 \$ à chacun des coûts des médicaments.



Le coût de la préparation pour injection intraveineuse de lévofloxacine, de ceftriaxone et d'érythromycine provient de la Urban Shared Services Corporation, groupe d'achat pour le compte de la régie régionale de la santé de Winnipeg.

Le coût du séjour hospitalier est estimé d'après le coût moyen par cas pondéré de « pneumonie ou pleurésie simple » au Manitoba d'après les données de la Liste des coûts des services de santé au Manitoba<sup>55</sup>. Le Centre for Health Policy and Evaluation du Manitoba a dressé une liste des coûts estimatifs des services de santé dans la province, notamment le coût par cas et le coût moyen quotidien des services aux malades hospitalisés et des services ambulatoires, des services à domicile, des soins de longue durée et des procédures diagnostiques. La liste des coûts des services aux malades hospitalisés classe les cas selon les diagnostics regroupés pour la gestion (DRG) de la plupart des catégories diagnostiques en fonction du niveau de gravité défini par les complications ou la comorbidité. L'annexe IV décrit la façon dont chacun des DRG est estimé<sup>55</sup>. Depuis la publication de la liste des coûts, l'indice des prix à la consommation a augmenté de 1,63 % de 1996 à 1997; de 1,14 % de 1997 à 1998; et de 1,7 % de 1998 à 1999. Par conséquent, à l'échelle de la province, le coût quotidien moyen par cas pondéré de « pneumonie ou pleurésie simple sans complications » était, en 1996-1997, de  $(403 \$ \times 1,0163) = 410 \$$ ; de  $(410 \$ \times 1,0114) = 415 \$$  en 1997-1998; et de  $(415 \$ \times 1,017) = 422 \$$  en 1998-1999.

#### *g) Incertitude*

Nous avons effectué des analyses de sensibilité sur plusieurs des paramètres du modèle afin d'examiner l'influence du changement d'hypothèses fondamentales (et d'incertitudes) concernant le traitement de la PC. Les aspects incertains que l'on a fait varier pour étudier leur effet sur les constatations comprennent : le taux de réussite clinique, le coût de l'antibiothérapie, le nombre de personnes admises à l'hôpital en vue du traitement, le taux de mortalité. Les analyses de sensibilité, effectuées pour mettre à l'épreuve la solidité des résultats, sont fondées sur des écarts mentionnés dans la documentation publiée, soit  $\pm 50\%$  des estimations, des IC de 95 %, le cas échéant, et l'augmentation du double et la diminution de moitié des coûts.

#### *h) Analyses des sous-groupes*

Les résultats sont présentés en tant qu'analyses de sous-groupes formés en vertu de l'indice de gravité de la pneumonie, tel qu'il a été établi par Fine<sup>26</sup>. Les lignes directrices du traitement de la maladie proposent que le traitement soit adapté à l'âge et à l'état de santé sous-jacent (comorbidité). Nous avons circonscrit trois sous-groupes d'après un algorithme de classification du risque validé qui permet d'identifier les personnes à risque de décès ou d'autres réactions indésirables en fonction de l'âge, des antécédents d'affections concomitantes et des symptômes physiques au moment du diagnostic de la PC<sup>26</sup>. La présente étude économique ne porte que sur deux de ces sous-groupes, soit les groupes à faible risque et à risque modéré de mortalité due à la PC. Nous avons utilisé deux modèles pour obtenir les données sur les coûts et les conséquences dans les deux groupes. La majorité des personnes à faible risque (niveaux Fine I à III)<sup>26</sup> sont habituellement traitées en clinique externe, tandis que les personnes à risque modéré de mortalité (niveau Fine IV) sont hospitalisées [mais pas à l'unité des soins intensifs]. L'étude ne prend pas en considération les personnes à risque élevé (niveau Fine V) puisque l'état de ces personnes nécessite un traitement en unité de soins intensifs et que ce traitement diffère de façon notable des traitements offerts aux deux autres sous-groupes.

## 3. RÉSULTATS

Les objectifs de la présente étude, tant en ce qui concerne l'examen clinique que l'analyse économique, ne sont que partiellement atteints à cause du nombre et de la provenance des études disponibles (n = 16, dont 50 % de l'étranger). Les similitudes ou équivalences constatées entre les nouvelles fluoroquinolones disponibles au moment de leur autorisation réglementaire (voir la section 1.4.1) nous ont permis de combiner la gatifloxacine, la grépafloraxine, la lévofloxacine, la moxifloxacine, la sparfloxacine et la trovafloxacine en une « classe » aux fins de l'examen clinique par la méta-analyse (voir la section 3.1). Au moment de la rédaction du présent rapport, la lévofloxacine était la seule fluoroquinolone disponible au Canada dont le prix était connu. Malgré cela, nous jugeons que le modèle économique dans son ensemble est généralisable à la « classe » des fluoroquinolones en raison de leur similitude et de leur équivalence relative (par rapport à leurs comparateurs). En outre, la « détermination du coût » de l'antibiotique dans le modèle a été soumise à l'analyse de sensibilité.

### 3.1 Résultats de l'examen clinique

#### 3.1.1 Sélection et évaluation de la qualité des études

Par la recherche documentaire, nous avons relevé 906 titres dans la base de données MEDLINE® et 432 titres dans la base de données EMBASE®. Un des chercheurs (LV) et un des adjoints à la recherche (AC) ont passé en revue le résumé rattaché aux titres afin de cerner les études possiblement pertinentes. La fiabilité interjuges dans la sélection des études en vue de la synthèse a été vérifiée par l'évaluation indépendante de 64 résumés parmi les articles sélectionnés. La concordance globale sur la classification des résumés est de 85,9 % [ $\kappa = 0,57 \pm$  (erreur-type) 0,14]. La concordance quant au choix des résumés de MEDLINE® désignés comme étant « pertinents » est de 88,6 % [ $\kappa = 0,56 \pm$  (erreur-type) 0,17], alors que la concordance en ce qui concerne les résumés de EMBASE® est de 80,0 % [ $\kappa = 0,55 \pm$  (erreur-type) 0,25].

Par suite de l'examen du résumé des études provenant de diverses sources d'information, LV ou GGZ ont cerné 119 études possiblement pertinentes. Ils ont écarté 81 de ces études parce qu'elles n'étaient pas centrées sur le traitement de la PC par l'une des fluoroquinolones, pour ne conserver que 38 études en vue de leur inclusion possible dans la méta-analyse.

La qualité de chacun des comptes rendus de traitement de la PC a été cotée d'après une échelle allant de 0 à 5. S'agissant d'études sur l'efficacité thérapeutique au regard de la PC, l'évaluation de la qualité passe par l'examen de la qualité de l'assignation aléatoire, du mécanisme d'insu et le suivi, et, en ce qui a trait au signalement des effets indésirables, l'évaluation de la qualité comporte l'examen de l'assignation aléatoire, du mécanisme d'insu et la vérification des écarts par rapport au moment de référence entre les groupes<sup>50</sup>. Le degré de concordance sur les scores de qualité des études respectant les critères quant au contenu du résumé est bon [ $\kappa = 0,79 \pm$  (erreur-type) 0,18].

Parmi les 38 études possiblement pertinentes, les chercheurs (CJM, LV et GGZ) ont relevé 16 essais comparatifs susceptibles de faire l'objet de la méta-analyse (voir l'annexe V). De ce fait, ils ont rejeté 22 études (voir l'annexe VI). Les examinateurs sont unanimes quant à la

sélection de ces 16 études. Les motifs de rejet sont les suivants : l'analyse ne porte pas sur une fluoroquinolone; aucune nouvelle fluoroquinolone n'est l'un des médicaments à l'étude (p. ex., ciprofloxacine ou ofloxacine); les participants ne sont pas admissibles (personnes institutionnalisées ou pneumonie nosocomiale); la présence d'indications multiples et l'absence d'analyse distincte de la PC; l'analyse d'efficacité effectuée seulement à la fin de l'étude plutôt qu'à la fin du traitement; et la publication en double des résultats.

Sur les 16 essais cliniques comparatifs à répartition aléatoire, sélectionnés à l'étude, 12 comparent une fluoroquinolone et un autre antibiotique, tous deux administrés oralement; trois comparent une fluoroquinolone et un comparateur administrés de façon séquentielle, soit une administration IV/orale; et une étude compare deux fluoroquinolones (la gatifloxacine et la lévofloxacine), toutes deux administrées de façon séquentielle, d'abord en IV puis par voie orale<sup>56</sup>. L'évaluation de la qualité de ces études, fondée sur l'échelle Jadad (voir l'annexe II), révèle que seule une étude est de qualité élevée [score de qualité (SQ) = 5], que neuf sont de qualité moyenne (SQ = 3 ou 4) et que six sont de piètre qualité (SQ = 1 ou 2). Le degré de concordance sur l'évaluation de la qualité entre les deux évaluateurs (LV et GGZ) est élevé [ $\kappa = 0,74 \pm$  (erreur-type) 0,26].

### **3.1.2 Études comparant de nouvelles fluoroquinolones à d'autres nouvelles fluoroquinolones**

Seule une étude parmi les 16 sélectionnées en vue de la méta-analyse compare une fluoroquinolone à une autre dans le traitement de la PC. Il s'agit de la gatifloxacine à raison de 400 mg/jour (en administration IV ou orale, ou séquentielle) et de la lévofloxacine à la dose de 500 mg/jour (en administration IV ou orale, ou séquentielle)<sup>56</sup>. Les personnes admissibles ( $n = 417$ ) ont été récemment admises à l'hôpital (dans les 24 dernières heures) en raison d'un diagnostic clinique de PC (apparition récente d'un infiltrat pulmonaire apparent à la radiographie accompagné d'au moins deux des signes cliniques suivants : de la fièvre, une leucocytose, de la toux, une douleur thoracique, une expectoration purulente, le pathogène prédominant décelé à la coloration Gram et des anomalies auscultatoires). La gatifloxacine est administrée une fois par jour, soit par une infusion IV de 400 mg pendant 60 minutes ou par voie orale sous forme d'un comprimé de 400 mg. De même, la lévofloxacine est administrée une fois par jour, soit par une infusion IV de 500 mg pendant 60 minutes, soit par la prise orale de deux comprimés de 250 mg chacun. À la guise du chercheur, le traitement est soit entièrement administré par voie orale (88 %), soit entièrement administré par voie intraveineuse (1 %), soit administré de façon séquentielle, c'est-à-dire par voie intraveineuse, puis par voie orale (11 %).

L'étude fait partie d'un projet d'extension appuyé par une subvention de Bristol-Myers Squibb Co.<sup>56</sup>. Son score de qualité est de 3. Le mécanisme d'insu de l'étude repose sur l'intervention d'un pharmacien clinicien qui ne participe pas à l'évaluation des participants; l'étude ne décrit pas de façon complète les retraits et les abandons, ce qui entrave l'exécution d'une analyse en intention de traitement. D'après les données disponibles, l'évolution de l'état de santé des participants soumis au traitement par la gatifloxacine est légèrement meilleure que celle des participants de l'autre groupe d'intervention, bien que cette amélioration ne soit pas statistiquement significative [écart de risque (ER) de 1,4 %; intervalle de confiance (IC) de 95 % : -3,3 % à 6,1 %]. Afin d'obtenir une réussite clinique supplémentaire, il faudrait traiter 71 personnes (NPT) par la gatifloxacine.

### 3.1.3 Études comparant une nouvelle fluoroquinolone et un antibiotique comparateur, administrés par voie orale

Parmi les 12 études comparant une fluoroquinolone à un antibiotique d'un autre type, tous deux administrés par voie orale, 10 sont à double insu et en contrôle parallèle<sup>57-66</sup>, alors que les deux autres sont de structure ouverte<sup>67,68</sup>. Toutes les études divulguent l'information concernant le financement; c'est ainsi que l'on sait que l'industrie pharmaceutique a financé 11 de ces études. Cinq études se déroulent en Europe, cinq en Amérique du Nord, et les deux autres sont d'envergure internationale.

Toutes les études précisent le critère d'admissibilité en fonction de l'âge. Trois études ne mentionnent pas les caractéristiques démographiques comparatives<sup>66,67,69</sup>. Rigoureusement parlant, ces études sont publiées sous forme de résumé long; leur score de qualité est soit 1 ou 2. L'annexe V et le tableau 4 présentent la description des fluoroquinolones et des comparateurs. Le tableau 5 renferme les constatations de la comparaison entre des nouvelles fluoroquinolones et des antibiotiques comparateurs, administrés par voie orale.

#### a) Évaluation de la réussite clinique

Le principal résultat d'intérêt du traitement de la PC est la réussite clinique (soit la guérison, soit l'amélioration). L'analyse en intention de traitement n'a pas été possible dans quatre des 12 études<sup>65-68</sup>. Par conséquent, l'analyse selon le principe de vouloir traiter de la réussite clinique d'un traitement par voie orale par une nouvelle fluoroquinolone ou par un antibiotique comparateur est fondée sur les huit autres études<sup>57-64</sup>. En vertu de ce type d'analyse, les nouvelles fluoroquinolones, administrées par voie orale, ne sont pas plus efficaces que l'antibiotique comparateur [écart de risque (ER) de 1,7 %; intervalle de confiance (IC) de 95 % : -1,4 % à 4,8 %]. Autrement dit, il serait nécessaire de traiter (NPT) 59 personnes par une nouvelle fluoroquinolone en administration orale (voir le tableau 5) pour obtenir une réussite clinique de plus.

Les 12 études rendent compte de participants « évaluables sur le plan clinique ». Parmi celles-ci, sept décrivent de façon appropriée ce qu'il advient des personnes réparties au hasard dans les groupes d'intervention mais « inaptés à l'évaluation »<sup>57,58,60-62,64,65</sup>. Les quatre principaux motifs « d'inaptitude à l'évaluation » sont :

- le non-respect d'un critère d'admissibilité/d'exclusion (p. ex., aucune anomalie radiographique à la consultation prétraitement);
- durée du traitement insuffisante (p. ex., arrêt prématuré de la thérapie en raison d'un effet indésirable ou de l'inobservance du régime thérapeutique);
- le non-respect du calendrier d'évaluation (c.-à-d. absence d'évaluation aux moments précis de l'évaluation);
- l'utilisation d'un médicament interdit pendant le déroulement de l'étude. Selon toute évidence, il n'y aurait pas de différence entre le groupe traité par la fluoroquinolone et le groupe traité par l'autre antibiotique concernant les motifs d'inaptitude à l'évaluation à la fin de la période de traitement.

Les chercheurs constatent que les nouvelles fluoroquinolones, administrées par voie orale, sont légèrement plus efficaces que les antibiotiques comparateurs [écart de risque (ER) de 2,9 %; intervalle de confiance (IC) de 95 % : 0,5 % à 5,3 %] à la comparaison des « personnes évaluable sur le plan clinique ». Il serait nécessaire de traiter (NPT) 34 personnes par une fluoroquinolone administrée oralement (voir le tableau 5) pour obtenir une réussite clinique de plus. À noter, cependant, que l'analyse est marquée au coin de l'hétérogénéité  $\chi^2(11) = 18,13$  ( $p = 0,08$ ).

### *b) Analyse de sensibilité*

L'influence de la qualité de l'étude sur le taux de réussite clinique a été évaluée en comparant les études de piètre qualité<sup>66-68</sup> (score de qualité = 1 ou 2) aux études de qualité moyenne<sup>57-65</sup> (score de qualité = 3 à 5). Les données sur le nombre de personnes bénéficiant d'une réussite clinique ont été analysées de façon distincte dans les études de faible qualité et les études de qualité moyenne.

Les études de qualité moyenne sont caractérisées par une hétérogénéité importante  $\chi^2(8) = 16,23$  ( $p = 0,04$ ). Toutefois, dans ces études, les nouvelles fluoroquinolones administrées par voie orale se révèlent plus efficaces que l'antibiotique comparateur [écart de risque (ER) de 3,7 %; intervalle de confiance (IC) de 95 % : 0,5 % à 6,9 %]. D'après les études de qualité moyenne (plutôt que de piètre qualité) et les personnes évaluable, il serait nécessaire de traiter (NPT) 27 personnes par une fluoroquinolone administrée oralement (voir le tableau 5) pour obtenir une réussite clinique de plus.

### *c) Évaluation de la réussite clinique selon l'antibiotique et le pathogène en cause*

Dans la mesure du possible, nous avons stratifié le principal résultat d'intérêt, soit le taux de réussite clinique, en fonction des aspects suivants : (a) la fluoroquinolone utilisée dans le traitement de la PC et (b) le pathogène en cause décelé. Nous avons également procédé à une analyse du sous-groupe des études axées sur les seules fluoroquinolones dont l'utilisation est désormais autorisée au Canada, en vertu du modèle à effets aléatoires (conformément au protocole). L'analyse du sous-groupe des fluoroquinolones dont l'usage est autorisé au Canada fait ressortir l'absence d'écart notable au chapitre de la « réussite clinique » (par rapport aux comparateurs) chez les personnes évaluable sur le plan clinique :

- S'agissant des études sur les fluoroquinolones dont l'utilisation est autorisée sans restriction (gatifloxacine et moxifloxacine)<sup>63,65</sup> : écart de risque (ER) de -0,2 %; intervalle de confiance (IC) de 95 % : -4,8 % à 4,5 %.
- Quant aux études sur les fluoroquinolones dont l'utilisation est restreinte, soit la trovafloxacine<sup>57,66,67,68</sup> : écart de risque (ER) de 2,2 %; intervalle de confiance (IC) de 95 % : -0,7 % à 5,1 % (à noter que trois des quatre études sur la trovafloxacine sont de piètre qualité).

L'analyse des cinq études axées sur la sparfloxacine<sup>58-62</sup> (fondée sur les « groupes évaluable sur le plan clinique ») met en évidence un écart de risque notable [écart de risque (ER) de 4,9 %; intervalle de confiance (IC) de 95 % : 0,6 à 9,2]. Manifestement, les résultats regroupés sur les nouvelles fluoroquinolones administrées par voie orale examinées en tant que groupe d'après les

« personnes évaluables sur le plan clinique » sont en grande partie imputables aux études sur la sparfloxacine, qui représentent environ la moitié ( $2\,054 / 3\,944 = 52\%$ ) de la population globale et sont caractérisées par un grand écart de risque (4,9 % contre 2,9 %).

Les études ne rendent pas toutes compte de la réussite clinique en fonction du micro-organisme en cause ou de tous les micro-organismes susceptibles d'être à l'origine de la PC. Dans le traitement de la PC causée, selon les comptes rendus, par *S. pneumoniae* ou par l'un des micro-organismes atypiques (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Legionella pneumophila*), il n'y a pas d'écart important d'efficacité entre la fluoroquinolone et l'antibiotique comparateur, tous deux administrés par voie orale. Quant à l'analyse des personnes évaluables, elle indique que les personnes traitées par une fluoroquinolone bénéficient d'un taux de réussite clinique beaucoup plus élevé que les personnes traitées par l'antibiotique comparateur lorsque *H. influenzae* est le micro-organisme en cause [écart de risque (ER) de 7,6 %; intervalle de confiance (IC) de 95 % de 2,5 % à 12,7 %].

#### d) Évaluation de l'innocuité

L'écart de taux d'effets indésirables entre les groupes d'intervention des études s'exprime sous forme de proportion. D'après les chiffres selon le principe de vouloir traiter dans chaque groupe d'intervention des études<sup>57-62,64</sup> où sont indiqués les taux d'effets indésirables, il n'existe pas d'écart de taux d'effets indésirables entre les fluoroquinolones et les comparateurs [taux respectifs : fluoroquinolones 35,0 % (IC de 95 % : 21,2 %, 48,8 %), antibiotiques comparateurs 36,6 % (IC de 95 % : 23,4 %, 49,8 %)].

### 3.1.4 Études comparant de nouvelles fluoroquinolones et d'autres antibiotiques administrés de façon séquentielle (IV/orale)

Sur les trois études comparant une fluoroquinolone à un antibiotique d'un autre type [dans lesquelles les participants sont traités à l'hôpital par une antibiothérapie IV et à qui l'on offre la possibilité d'avoir recours ou de passer à une antibiothérapie orale], une étude est à double insu et en contrôle parallèle<sup>69</sup>, alors que deux sont de structure ouverte (voir l'annexe V)<sup>70,71</sup>. Les trois études dévoilent les renseignements concernant le financement accordé par l'industrie pharmaceutique. De plus, l'évaluation des trois études indique qu'elles sont de piètre qualité (score de qualité = 2). Deux études ont été effectuées aux États-Unis, alors que l'autre s'est déroulée à l'échelle internationale.

Dans tous les cas, le compte rendu précise l'âge admissible. Les caractéristiques démographiques comparatives sont manquantes dans l'une des études<sup>69</sup>. Dans l'ensemble, trois fluoroquinolones sont utilisées en administration IV/orale, à savoir la gatifloxacine<sup>70</sup>, la lévofloxacine<sup>71</sup> et la trovafloxacine<sup>69</sup>. L'usage de ces trois fluoroquinolones est autorisé au Canada, quoique l'utilisation de la trovafloxacine soit limitée par certaines restrictions. Quant aux antibiotiques comparateurs, il s'agit soit d'une céphalosporine de deuxième ou de troisième génération (p. ex., la ceftriaxone) associée, dans certains cas, à un macrolide. Le tableau 6 présente les constatations qui découlent de la comparaison entre la fluoroquinolone et l'antibiotique comparateur, tous deux administrés par voie IV/orale.

### **a) Évaluation de la réussite clinique**

Aucune des études ne rend compte d'une analyse en intention de traitement<sup>69-71</sup>. Par conséquent, nous n'avons entrepris que la méta-analyse des « personnes évaluables sur le plan clinique ». Seule une étude décrit de façon appropriée le sort des personnes assignées de façon aléatoire aux divers groupes mais « inaptés à l'évaluation »<sup>71</sup>. D'après « l'analyse des personnes évaluables », les nouvelles fluoroquinolones en administration IV/orale sont plus efficaces que les antibiotiques auxquels elles sont comparées [écart de risque (ER) de 5,4 %; intervalle de confiance (IC) de 95 % : 2,1 % à 8,6 %]. Il serait nécessaire de traiter 19 personnes par une fluoroquinolone en administration IV/orale (voir le tableau 6) pour obtenir une réussite clinique de plus en milieu hospitalier. Dans l'évaluation de la réussite clinique, on ne constate pas d'hétérogénéité notable entre les études.

### **b) Évaluation de la réussite clinique en fonction du micro-organisme en cause**

Le principal résultat d'intérêt, soit le taux de réussite clinique, est stratifié en fonction du micro-organisme en cause. D'ailleurs, toutes les études rendent compte de la réussite clinique en fonction du pathogène causal. Lorsqu'il est indiqué que la PC est causée par *S. pneumoniae* ou l'un des micro-organismes atypiques (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Legionella pneumophila*), on ne constate pas d'écart notable d'efficacité entre la fluoroquinolone et le comparateur, en administration IV/orale. Dans le groupe des personnes traitées par une nouvelle fluoroquinolone en administration IV/orale, toutefois, le taux de réussite clinique est beaucoup plus élevé chez les personnes souffrant d'une PC causée par *H. influenzae* [écart de risque (ER) de 14,0 %; intervalle de confiance (IC) de 95 % : 4,7 à 23,3]. La circonspection est de mise, cependant, car le nombre d'isolats utilisés dans l'analyse correspond à environ le dixième de l'échantillon total disponible.

### **c) Évaluation de l'innocuité**

Il nous a été impossible de déterminer le taux d'effets indésirables exprimé sous la forme de la proportion du nombre de personnes à traiter dans chaque groupe d'intervention des études en raison de l'insuffisance de renseignements.

## **3.2 Résultats de l'analyse économique**

### **3.2.1 Sélection et évaluation de la qualité des études économiques**

La recherche documentaire a permis de relever 906 titres dans la base de données MEDLINE<sup>®</sup> et 432 titres dans la base de données EMBASE<sup>®</sup>. Un chercheur (LV) et un adjoint à la recherche (AC) ont examiné le résumé des titres relevés afin de cerner les études possiblement pertinentes. Ce faisant, les examinateurs ont également relevé des mentions de coûts ou d'ordre économique possiblement pertinentes. La sélection des cinq articles n'a suscité aucun désaccord<sup>72-76</sup>.

Par suite de l'examen du contenu et de la bibliographie des cinq études relevées, ainsi qu'après la recherche documentaire effectuée dans des sources inédites de données économiques indiquées par l'OCCETS afin de cerner d'autres études, un chercheur (CJM) a recensé un autre article possiblement pertinent au regard des objectifs du présent projet<sup>42</sup>. Nous avons dû écarter cinq études avant même de les examiner sous l'angle des principes d'Udvarhelyi parce qu'elles ne se conforment pas au critère du sujet : une ACE comparant une nouvelle fluoroquinolone à un autre

antibiotique dans le traitement de la PC. Une étude<sup>42</sup> évalue le coût d'une nouvelle fluoroquinolone en rapport avec un antibiotique de rechange, mais n'évalue pas le rapport coût-efficacité.

À l'évaluation initiale, l'étude retenue respecte trois des six principes de l'évaluation de la qualité d'une analyse coût-efficacité : (1) un énoncé précis de la perspective (Medicare, ou régime d'assurance maladie), (2) la précision de tous les coûts pertinents inclus au regard de la perspective choisie et (3) la présence d'un sommaire des mesures. L'étude ne mentionne pas précisément les avantages étant donné qu'il ne s'agit pas d'une étude sur l'efficacité pratique, et les chercheurs n'ont pas effectué d'analyses de sensibilité. Le « redressement des coûts et conséquences en fonction de divers moments » n'est pas applicable en tant que principe d'évaluation de la qualité puisque cette étude évalue des antibiotiques; la brièveté de l'horizon du traitement écarte la nécessité d'une analyse selon divers moments. Enfin, l'auteur est d'avis qu'une ACE n'est pas appropriée parce qu'il est évident que la nouvelle fluoroquinolone (lévofloxacine), étant à la fois plus efficace et moins coûteuse que le comparateur, représente la stratégie dominante.

### **3.2.2 Résultats de l'analyse économique originale**

#### *a) Analyse de minimisation des coûts*

En vertu d'une AMC, la seule comparaison qui tienne est celle des coûts de la nouvelle fluoroquinolone et de l'antibiotique comparateur, vu que tous les autres coûts de santé sont identiques, quelle que soit la stratégie choisie. Si tous les produits à l'étude sont considérés comme étant d'efficacité équivalente, c'est le produit le moins cher qui constitue la stratégie dominante dans l'analyse.

Comme l'illustre le tableau 20, le traitement oral pendant 10 jours par l'une des trois fluoroquinolones dont l'utilisation est autorisée sans restriction au Canada amène des économies de 10 \$CAN par malade traité par rapport au traitement oral par la clarithromycine [soit 71 \$CAN pour la clarithromycine moins 61 \$CAN dans le cas des trois fluoroquinolones]. Toutefois, la comparaison du coût de ces trois fluoroquinolones administrées par voie orale à celui de deux autres antibiothérapies de rechange révèle que :

- Les économies sont encore plus élevées (18 \$CAN = 79 \$CAN – 61 \$CAN) par rapport à l'association du céfuroxime axétil et de l'érythromycine.
- L'avantage économique ne tient plus (0 \$CAN = 61 \$CAN – 61 \$CAN) lorsque l'option thérapeutique de comparaison est l'association de l'amoxicilline / acide clavulanique et de l'érythromycine.

Le traitement IV par la lévofloxacine amène des économies de 49 \$CAN par malade par rapport au traitement IV par les antibiotiques comparateurs [1 932 \$CAN en ce qui concerne l'association de la ceftriaxone et de l'érythromycine moins 1 883 \$CAN quant à la lévofloxacine] (voir le tableau 8). Ces coûts englobent le coût d'acquisition du médicament, mais ne tiennent pas compte des coûts de l'administration intraveineuse du médicament (tubulure, sac) et des coûts de préparation à la pharmacie.



Dans l'ensemble, les résultats de l'AMC donnent à penser qu'il n'est peut-être pas possible de généraliser le principe voulant que le médicament le moins coûteux soit la stratégie dominante, et qu'une décision fondée exclusivement sur le coût d'acquisition du médicament devrait être orientée par les coûts relatifs (notamment les honoraires de pharmacien) des régimes précis qui font l'objet de la comparaison.

#### *b) Analyse coûts-conséquences / coût-efficacité*

Les tableaux 7 et 8 présentent les coûts et les conséquences du traitement de la PC dans le groupe à faible risque de mortalité (niveaux I-III). Le tableau 9 regroupe ces coûts et conséquences au regard de chacune des stratégies thérapeutiques afin d'estimer la valeur prévue des coûts et résultats cliniques du traitement de 1 000 personnes atteintes d'une PC et à **faible risque de mortalité**. Les coûts et résultats cliniques relatifs à chacune des branches de l'arbre décisionnel (1-20), comme l'illustre la figure 2, sont décrits au tableau 9. Le tableau 10 compare les coûts et les réussites initiales du traitement de 1 000 malades par les nouvelles fluoroquinolones ou un antibiotique comparateur (330 malades sont traités d'abord en milieu hospitalier alors que 670 le sont en clinique externe).

S'agissant du traitement oral ambulatoire de la PC chez des malades à faible risque de mortalité, l'emploi des fluoroquinolones se traduit par des économies incrémentales de 13 \$CAN par malade (voir le tableau 10). D'autre part, en ce qui concerne le traitement en administration IV/orale de la PC chez des personnes à faible risque de mortalité, l'utilisation des fluoroquinolones amène des économies incrémentales de 91 \$CAN par malade (voir le tableau 10). Dans l'ensemble, on obtient 38 réussites cliniques de plus en économisant 39 000 \$CAN (39 \$CAN par malade traité) lorsque 1 000 personnes à faible risque de mortalité due à la PC sont d'abord traitées par une fluoroquinolone (par rapport à un antibiotique d'un autre type).

Les tableaux 8 et 11 présentent les coûts et conséquences du traitement de la PC dans le groupe à **risque modéré de mortalité** (niveau IV). Le tableau 12 combine ces coûts et conséquences au regard de chacune des stratégies thérapeutiques afin d'estimer les valeurs prévues des coûts et des résultats cliniques du traitement de 1 000 personnes atteintes d'une PC et à risque modéré de mortalité. Les coûts et résultats cliniques relatifs à chacune des branches de l'arbre décisionnel (1-16), comme l'illustre la figure 3, sont décrits au tableau 12. Le tableau 13 compare les coûts et les réussites cliniques initiales du traitement de 1 000 malades par une nouvelle fluoroquinolone ou un antibiotique comparateur (920 malades sont d'abord traités en milieu hospitalier alors que 80 le sont en clinique externe).

Sous l'angle du traitement oral ambulatoire de la PC dans le groupe de personnes marquées par un risque modéré de mortalité, l'emploi des fluoroquinolones se traduit par des économies incrémentales de 61 \$CAN par malade (voir le tableau 13). Quant au traitement en administration IV/orale de la PC du groupe à risque modéré de mortalité, l'utilisation des fluoroquinolones amène des économies incrémentales de 85 \$CAN par malade (voir le tableau 13). Dans l'ensemble, on obtient 51 guérisons supplémentaires en épargnant 83 000 \$CAN (83 \$CAN par malade traité) lorsque 1 000 personnes à risque modéré de mortalité due à la PC sont d'abord traitées par une fluoroquinolone (par rapport à un autre type d'antibiotique).

### *c) Analyses de sensibilité*

Nous avons effectué des analyses de sensibilité distinctes dans chacun des sous-groupes de risque (voir les tableaux 14 et 15). Plusieurs aspects incertains ont été mis à l'épreuve dans le cadre d'une analyse de sensibilité simple. Par exemple, nous avons fait varier le taux de réussite clinique des deux antibiothérapies afin de vérifier la solidité des résultats malgré les changements d'efficacité clinique.

La prédominance économique des nouvelles fluoroquinolones par rapport aux comparateurs se maintient dans le contexte de l'hypothèse de l'efficacité équivalente dans les deux modèles décisionnels (risque faible et risque modéré de mortalité) (voir les tableaux 16, 17, 18 et 19). Toutefois, à l'application de deux paramètres d'incertitude, les deux modèles prévoient que les fluoroquinolones ne représentent pas la stratégie dominante :

- Lorsque la probabilité de réussite clinique est plus élevée avec le comparateur qu'avec la fluoroquinolone. Par exemple, au tableau 16, lorsque la probabilité de « réussite » est plus élevée à l'emploi du comparateur qu'à l'emploi de la fluoroquinolone, 10 ou 11 « réussites » supplémentaires par 1 000 personnes atteintes de PC traitées par le comparateur au coût par réussite supplémentaire variant de 264 \$CAN à 17 227 \$CAN.
- Lorsque le coût des FQ augmente du double, passant de 59 \$ à 118 \$, pour un traitement de 10 jours ou lorsque le coût de l'antibiotique comparateur est réduit de moitié (de 72 \$ à 36 \$ pour un traitement de 10 jours), alors les FQ ne représentent plus la stratégie dominante puisque les coûts totaux sont alors supérieurs à ceux du comparateur.

## 4. DISCUSSION

### 4.1 Examen de l'efficacité clinique

L'évaluation du rôle des nouvelles fluoroquinolones dans le traitement empirique de la PC repose sur l'examen d'essais cliniques sur l'innocuité et l'efficacité de ces antibiotiques. En ce qui concerne la stratégie thérapeutique orale ambulatoire, l'analyse en intention de traitement ne constate aucun écart notable d'efficacité entre la nouvelle fluoroquinolone et son comparateur dans le traitement de la PC. Sous l'angle de l'analyse des personnes évaluables, l'efficacité des fluoroquinolones semble supérieure à celle des comparateurs, supériorité significative du point de vue statistique mais de portée clinique faible. Cet avantage tiendrait en grande partie au traitement en milieu hospitalier par les fluoroquinolones en administration IV/orale. Toutefois, la circonspection est de mise dans l'interprétation de cette constatation parce que les données probantes à cet égard sont fondées sur : (a) l'analyse des personnes évaluables, plutôt que sur l'analyse en intention de traitement et (b) trois essais seulement, tous trois de piètre qualité. La prudence s'impose également dans l'interprétation des résultats significatifs du point de vue statistique concernant l'emploi des fluoroquinolones en administration IV/orale dans le traitement de la PC causée par *H. influenzae*, puisque le nombre d'isolats dont tient compte l'analyse ne correspond qu'à 10 % de l'échantillon total disponible.

Au moment de la rédaction du présent rapport, seule une des nouvelles fluoroquinolones (la lévofloxacine) était disponible sur le marché canadien pour un usage courant dans le traitement de la PC. En vérité, outre son utilisation en tant que comparateur à une autre fluoroquinolone et son emploi dans le traitement en milieu hospitalier de la PC, la lévofloxacine ne constitue pas le sujet d'étude de 94 % des essais cliniques retenus. Par conséquent, les constatations du présent examen reposent sur l'hypothèse voulant que les nouvelles fluoroquinolones soient relativement équivalentes du point de vue clinique et que la lévofloxacine se comporte, en général, d'une façon semblable sur les plans de l'efficacité clinique et de l'innocuité aux autres fluoroquinolones, de sorte que les données la concernant puissent être utilisées dans l'examen économique. Certes, les caractéristiques pharmacodynamiques et pharmacocinétiques des nouvelles fluoroquinolones sont assez semblables, comme c'est le cas de leur activité *in vitro* contre les pathogènes les plus fréquemment en cause dans la PC, y compris des souches résistantes aux antibiotiques (p. ex., *S. pneumoniae* résistant à la pénicilline). Cette observation vient étayer l'hypothèse de l'équivalence d'efficacité entre les fluoroquinolones et appuyer la notion d'un effet de classe. Néanmoins, des essais cliniques comparant les unes aux autres les diverses fluoroquinolones devront confirmer l'existence de cet effet de classe.

Là où la théorie de l'équivalence des nouvelles fluoroquinolones peut être contestable, toutefois, c'est en ce qui concerne leurs profils d'innocuité respectifs. Plusieurs de ces nouvelles fluoroquinolones ont été retirées du marché américain (la grépaflaxacine) ou ont fait l'objet de mises en garde supplémentaires (la trovafloxacine) au cours de l'année écoulée en raison de la survenue d'effets indésirables (EI) potentiellement mortels (p. ex., les torsades de pointes, l'insuffisance hépatique). Notre examen critique des données sur les EI tirées des essais cliniques ne fait pas ressortir de divergence globale à ce propos entre les nouvelles fluoroquinolones. Il convient de mentionner, cependant, que ces EI graves sont peu fréquents et, par là, peu

susceptibles de se produire dans le cadre d'études où l'échantillon est relativement petit. Reste à savoir si d'autres médicaments de cette classe se comporteront de façon aussi nocive une fois que leur utilisation générale aura été autorisée.

On constate des écarts d'efficacité entre les nouvelles fluoroquinolones et les antibiotiques comparateurs. Mais cette constatation est fondée sur une « analyse des personnes évaluables » et non sur une analyse « en intention de traitement », plus rigoureuse du point de vue méthodologique. L'analyse selon le principe de vouloir traiter préserve l'intégrité de l'assignation aléatoire et empêche l'introduction de biais<sup>91</sup>. Le lecteur est donc prévenu que les données sur le nombre supplémentaire de « réussites » dans la présente évaluation proviennent d'analyses des personnes évaluables. De plus, si l'on tient compte de la limite supérieure des IC mentionnés (c.-à-d. 5,3 % en ce qui concerne le groupe du traitement oral et 8,6 % en ce qui concerne le groupe du traitement par administration IV/orale), la portée clinique de l'avantage lié aux « réussites » pourrait s'avérer plutôt faible, particulièrement en ce qui concerne le groupe du traitement oral. Les analyses en intention de traitement, disponibles en vue d'un regroupement (en ce qui concerne les fluoroquinolones administrées par voie orale), n'indiquent pas d'écarts notables entre les fluoroquinolones et les antibiotiques comparateurs. Seuls des résultats simples comme la « guérison clinique » et la « non-réponse » ont été pris en considération en raison des données limitées sur les jours de morbidité et l'absence de cette mesure supplémentaire de l'effet en fonction du médicament utilisé.

Autre aspect limitant également la portée des constatations : le nombre relativement petit d'études disponibles (n = 16) pour examiner l'innocuité et l'efficacité des nouvelles fluoroquinolones et la rareté des essais cliniques évaluant des fluoroquinolones dont l'usage est prévu au Canada. De fait, même sous l'angle de l'analyse, moins rigoureuse, des personnes évaluables en ce qui concerne les fluoroquinolones administrées par voie orale, il appert que la légère supériorité clinique observée doit son existence principalement aux études sur la sparfloxacine, qui n'est pas disponible au Canada. À souligner, en outre, que l'examen clinique des fluoroquinolones d'administration orale dont l'utilisation est, à l'heure actuelle, autorisée au Canada (gatifloxacine, lévofloxacine, moxifloxacine et trovafloxacine) révèle que ces fluoroquinolones ne sont pas supérieures de façon statistiquement significative aux comparateurs.

La portée de nos constatations « d'importance » est également restreinte par le fait qu'environ le tiers des études retenues sont de piètre qualité (n = 6), que neuf autres sont de qualité moyenne et que seule une étude est de qualité élevée. C'est le cas tout particulièrement des résultats sur le traitement séquentiel (soit administration par voie IV, puis par voie orale), qui proviennent de trois essais cliniques seulement, tous de faible qualité. D'autre part, 50 % des études, à tout le moins, se sont déroulées en Europe ou dans d'autres pays, d'où la question de savoir si leurs constatations peuvent être généralisées dans le cadre d'un examen clinique et économique de la classe de médicaments au Canada. En conséquence, une interprétation circonspecte de nos résultats permettrait de dire que les nouvelles fluoroquinolones sont au moins aussi efficaces, voire plus efficaces dans certains cas, que les antibiotiques comparateurs dans le traitement de la PC, tout en soulignant que cette constatation reste à confirmer.

## 4.2 Analyse économique

Nous sommes d'avis que l'AMC constitue la principale analyse économique étant donné que nous supposons que le taux de réussite clinique des deux stratégies thérapeutiques est équivalent, en raison de la faiblesse des faits démontrés en faveur de la supériorité des nouvelles fluoroquinolones et des limites relatives aux études combinées. Cette analyse révèle que les fluoroquinolones dont l'usage est autorisé sans restriction au Canada, à savoir la gatifloxacine, la lévofloxacine et la moxifloxacine, comportent un avantage économique lorsqu'on les compare à la clarithromycine ou à l'association du céfuroxime axétil et de l'érythromycine. Toutefois, les fluoroquinolones perdent cet avantage lorsqu'elles sont comparées à la stratégie préconisée de l'amoxicilline/acide clavulanique associés à l'érythromycine. Par conséquent, il peut ne pas être possible de généraliser cette constatation à propos de la stratégie thérapeutique la moins coûteuse, et toute décision reposant exclusivement sur le coût d'acquisition du médicament devrait tenir compte des coûts relatifs (notamment les honoraires de pharmacien) des régimes thérapeutiques particuliers faisant l'objet de la comparaison. De plus, l'écart entre les coûts d'acquisition des médicaments peut ne pas revêtir autant d'importance que d'autres considérations, comme le coût lié à l'échec thérapeutique. Il convient également de noter que des versions génériques de certains antibiotiques comparateurs (céfuroxime axétil, amoxicilline/acide clavulanique) feront bientôt leur entrée sur le marché canadien si bien que ces comparateurs pourraient jouir d'un avantage sur le plan du coût.

En tenant compte du fait que les résultats de l'analyse découlent principalement des données sur les personnes évaluables, la constatation d'un écart notable de réussite clinique entre les fluoroquinolones et l'un ou plusieurs des comparateurs, et du coût moindre du traitement par les fluoroquinolones, signifie que l'usage de ces fluoroquinolones serait rentable. Cependant, nous privilégions l'interprétation de notre analyse économique voulant que les nouvelles fluoroquinolones soient considérées comme « équivalentes » aux comparateurs sur le plan de l'efficacité, en raison des limites inhérentes aux analyses publiées et de l'incertitude dans l'estimation de l'avantage particulier des fluoroquinolones, que les analyses de sensibilité n'ont pas dissipée. Il importe de soupeser le désavantage que représente l'apparition d'une résistance aux fluoroquinolones découlant de leur surutilisation en regard de la possibilité d'obtenir un taux élevé de réussite clinique (3 personnes sur 100 selon l'analyse des personnes évaluables) par rapport aux comparateurs, dans le groupe à faible risque de mortalité due à la PC<sup>77</sup>. Par ailleurs, le traitement en milieu hospitalier de la PC par des fluoroquinolones dans le groupe de personnes à risque moyen de mortalité due à cette maladie peut être avantageux (l'analyse des personnes évaluables révèle que cette stratégie thérapeutique se traduit par 5 réussites de plus sur 100 personnes de cette catégorie).

En ce qui concerne le traitement séquentiel de la PC, soit l'administration IV suivie de l'administration orale, il consiste, dans la majorité des essais, en une céphalosporine de troisième génération (p. ex., la ceftriaxone) associée à un macrolide (c.-à-d. l'érythromycine)<sup>78-80</sup>. C'est pourquoi l'analyse économique modélise le coût total de l'association de la céphalosporine et du macrolide par rapport au coût d'une nouvelle fluoroquinolone. Cette modélisation peut ne pas refléter la situation qui prévaut dans les établissements canadiens où un macrolide n'est pas associé de façon courante à la céphalosporine dans le traitement de la PC. Dans la même veine, beaucoup d'établissements canadiens n'utilisent pas de façon empirique une céphalosporine de troisième génération associée à un macrolide, mais s'en remettent plutôt à une céphalosporine de deuxième

génération (c.-à-d. le céfuroxime) associée au macrolide. Nous avons pourtant délibérément écarté la céphalosporine de deuxième génération de la modélisation car la plupart des essais cliniques sur le traitement séquentiel ont recours à une céphalosporine de troisième génération (voir l'annexe V). Comme l'analyse économique prend en considération l'association d'une céphalosporine de troisième génération et d'un macrolide, elle penche en faveur des fluoroquinolones.

Les modèles économiques ne prennent pas en considération les coûts des services médicaux puisque nous supposons que les deux stratégies antibactériennes sont équivalentes. Néanmoins, en ce qui a trait à « l'absence de réponse au traitement initial », ce taux de non-réponse diffère d'une stratégie à l'autre. Par exemple, dans le groupe à faible risque de mortalité due à la PC, le taux de non-réponse au traitement par une FQ est de 8,4 % (ce qui signifie que 84 personnes sur 1 000 traitées par une FQ devront consulter à nouveau le médecin pour une réévaluation et une prescription d'un autre médicament), tandis qu'il est de 11,3 % en ce qui concerne l'antibiotique comparateur. Il faut dire, cependant, que le fait d'avoir tenu compte de cet écart de non-réponse de 2,9 %, en attribuant à l'antibiotique comparateur les coûts médicaux supplémentaires, aurait tout simplement accentué les économies de coût découlant de la stratégie par une FQ, déjà constatées dans le présent rapport.

En outre, la prudence est de mise avant de généraliser à l'excès les résultats sur le rapport coût-efficacité des fluoroquinolones parce que l'analyse n'est fondée que sur le prix de deux médicaments, à savoir la lévofloxacine (FQ) et la clarithromycine (l'antibiotique comparateur). Pour mettre à l'épreuve la solidité des résultats, nous avons fait varier le prix des fluoroquinolones et celui des antibiotiques comparateurs dans les analyses de sensibilité. Au risque de se répéter, mentionnons que « lorsque le coût des FQ augmente du double (passant de 59 \$ à 118 \$ pour un traitement de 10 jours) et que le coût des comparateurs reste le même, ou que le coût des comparateurs est réduit de moitié (de 72 \$ à 36 \$ pour un traitement de 10 jours), les FQ ne représentent plus alors la stratégie dominante puisque les coûts globaux sont plus élevés que ceux du comparateur ». Avec l'arrivée prévue sous peu de versions génériques d'antibiotiques indiqués dans le traitement de cette maladie (céfuroxime axétil et amoxicilline/acide clavulanique), le coût du traitement de la PC devrait diminuer, ce qui devrait faire pencher la balance de ce point de vue vers les régimes thérapeutiques comparateurs.

Malgré la minutie dont nous avons fait preuve dans l'examen de la comparabilité des essais cliniques retenus aux fins de l'examen clinique, un certain degré d'hétérogénéité caractérise les essais cliniques de qualité moyenne, qu'une sous-étude comparative n'a pu élucider (p. ex., les études de piètre qualité par rapport aux études de qualité moyenne, les essais de structure ouverte par rapport aux essais en double insu). L'apport continu de données de bonne qualité provenant de nouveaux essais pourrait contribuer à tarir la source de biais et éviter l'introduction de facteurs confusionnels compromettant la validité des constatations. Un certain nombre de facteurs confusionnels possibles entachent l'homogénéité des résultats des essais : la difficulté d'obtenir le diagnostic microbiologique de la PC et, par là, de tenir compte du micro-organisme en cause en fonction du groupe d'intervention; les données limitées sur les isolats en fonction du groupe d'intervention; le recours à de nombreux traitements de premier recours en pratique et, en raison de cela, l'insuffisance de données uniformes sur les comparateurs « appropriés »; les divergences d'efficacité clinique selon la région, non seulement au Canada mais également ailleurs en Amérique du Nord, en raison des différents schémas de sensibilité et de résistance bactérienne.

Particulièrement déroutante dans le cadre du présent examen est l'insuffisance d'information pour effectuer une analyse en intention de traitement dans plus de 50 % des études retenues (9 sur 16). Les normes d'exécution et de compte rendu d'essais cliniques sont en vigueur depuis plus de 20 ans<sup>81</sup>; pourtant, les chercheurs les enfreignent continuellement en rendant compte de façon partielle de la plupart des renseignements fondamentaux – par exemple, la description de toutes les personnes réparties de façon aléatoire dans chacun des groupes d'intervention ou la description des personnes « perdues de vue au suivi », comme la mention appropriée des caractéristiques des personnes qui ne font pas partie de la population « évaluable sur le plan clinique » pour motif de décès ou d'effets indésirables, en fonction, encore là, du groupe d'intervention.

Nous avons limité l'examen aux études dans lesquelles il était possible de calculer les taux de réussite clinique et, ce faisant, avons rejeté 10 des 22 études (45 %) pour cause de laxisme méthodologique. Cela a restreint notre capacité de rassembler un grand nombre de constatations, ce qui compromet quelque peu la solidité des estimations sur le plan de l'efficacité clinique. Deux études, mentionnant l'utilisation d'un antibiotique dans de nombreuses indications disparates, ne rendent pas compte des résultats en fonction de chacune des indications. Ces comptes rendus sont tout à fait inutiles dans l'interprétation des constatations sur l'efficacité de tous les antibiotiques examinés. De même, les analyses de l'efficacité au terme de l'étude plutôt qu'à la fin du traitement et au terme de l'étude, sont difficiles à interpréter. Enfin, deux autres études reproduisent des études déjà publiées.

Nous avons le sentiment très net que les véritables avantages cliniques et économiques des fluoroquinolones par rapport aux antibiotiques comparateurs dans le traitement de la PC n'ont pas été étudiés dans les règles. Par exemple, quoique nous connaissions désormais assez bien l'histoire naturelle de la PC<sup>22,82</sup>, nous ne disposons pas d'études comparant une fluoroquinolone à un antibiotique d'un autre type qui démontre leur efficacité clinique et économique chez des groupes à risque modéré de mortalité due à la PC – à savoir, le niveau Fine IV, y compris chez des personnes où le pathogène est résistant aux antibiotiques (p. ex., *S. pneumoniae* résistant à la pénicilline ou multirésistant). La présente étude comporte une autre limite, soit son incapacité à évaluer l'incidence de l'usage des fluoroquinolones sur la transmission et la résistance bactériennes. À intervalles réguliers, on évalue la résistance bactérienne *in vitro* aux antibiotiques courants dans les collectivités canadiennes. Toutefois, on n'a pas encore établi de lien clinique entre les taux de résistance et les taux de non-réponse (ou d'échec thérapeutique). C'est pourquoi nous avons été dans l'impossibilité d'évaluer ou de mettre à l'épreuve les effets de la résistance dans le modèle économique.

Enfin, la décision de l'hospitalisation et, par la suite, la détermination de la durée du séjour hospitalier représentent les principaux éléments influençant le coût du traitement de la PC. Une simple intervention comme une antibiothérapie ne correspond qu'à une petite quantité de ressources lorsque vient le moment d'évaluer le coût de la prise en charge de la PC. Dans leur étude récente, Marrie et collab.<sup>82,89</sup> insistent sur le fait que la décision de l'hospitalisation n'influence pas, à toutes fins utiles, l'évolution de l'état de santé des malades, mais qu'elle entraîne des coûts considérables.

## 5. CONCLUSIONS

Les nouvelles fluoroquinolones sont à tout le moins aussi efficaces, voire légèrement plus efficaces, que les antibiotiques comparateurs dans le traitement empirique de la PC. L'analyse des essais cliniques selon le principe de vouloir traiter, en vertu duquel l'intégrité de l'assignation aléatoire est maintenue et l'introduction de biais prévenue, indique que les nouvelles fluoroquinolones en administration orale produisent un taux de réussite clinique légèrement supérieur, quoique sans portée statistique, à celui des antibiotiques courants utilisés à titre de comparateurs dans le traitement empirique de la PC. L'analyse des personnes évaluables révèle que les nouvelles fluoroquinolones sont légèrement plus efficaces dans le traitement de la PC que les antibiotiques comparateurs. Quant à l'innocuité de ces médicaments, notre examen ne fait pas ressortir de particularités en ce qui a trait aux EI graves, mais ce type d'effets indésirables est peu susceptible de se produire dans le cadre d'études relativement petites.

Le présent rapport est fondé sur l'hypothèse principale de l'existence d'un effet de classe en ce qui concerne les nouvelles fluoroquinolones, d'après l'étude de leurs caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Néanmoins, des essais cliniques comparant les nouvelles fluoroquinolones entre elles devront confirmer l'existence de cet effet de classe. De même, les limites des données probantes disponibles examinées dans le cadre du présent projet incitent à la circonspection dans l'interprétation de l'analyse et compromettent la possibilité de tirer des conclusions fermes quant aux avantages cliniques et économiques des nouvelles fluoroquinolones dans le traitement empirique de la PC. Cette constatation sur la faiblesse des données probantes cliniques disponibles découle des faibles écarts, sans portée statistique, d'efficacité en vertu du principe de vouloir traiter, ainsi que du nombre limité d'études disponibles et de leur qualité. Enfin, comme les études axées sur le traitement séquentiel (administration par voie IV, puis par voie orale) par les fluoroquinolones ou sur les fluoroquinolones dont l'utilisation est autorisée au Canada sont peu nombreuses, la généralisabilité de nos résultats en milieu canadien s'en trouve limitée.

L'ACE, du point de vue du gouvernement provincial assumant les coûts, donne à penser que les nouvelles fluoroquinolones, en administration orale ou séquentielle dans le traitement de la PC, seraient plus efficaces à un coût moindre que les antibiotiques comparateurs. Toutefois, il convient d'interpréter ces résultats avec circonspection car cette analyse ne tient compte que d'un seul comparateur (clarithromycine) et des résultats de l'analyse des « personnes évaluables », moins rigoureuse, susceptible d'amplifier l'effet de l'intervention, étant donné que les abandons ne sont pas pris en compte. Dans le cadre de l'analyse économique, nous préférons considérer les nouvelles fluoroquinolones comme étant « neutres » sur le plan de l'efficacité par rapport aux comparateurs, en raison de l'incertitude et des limites qui caractérisent les données probantes cliniques disponibles. C'est pourquoi nous sommes d'avis que l'AMC constitue la principale analyse économique, d'après la théorie de l'équivalence thérapeutique entre les fluoroquinolones et les antibiotiques comparateurs.

L'AMC révèle que les nouvelles fluoroquinolones dont l'utilisation est autorisée au Canada comportent un avantage économique par rapport à certains autres antibiotiques recommandés dans le traitement ambulatoire (par voie orale) de la PC, mais que cet avantage disparaît lorsque d'autres traitements préconisés sont pris en considération. Étant donné que le coût d'acquisition



diffère peu d'un médicament à un autre, le choix du traitement empirique de la PC peut être dicté par d'autres considérations, comme le schéma régional de résistance bactérienne, le profil d'effets indésirables du médicament et les préférences du malade. Enfin, il ne faut pas perdre de vue l'éventualité d'une résistance croisée entre les fluoroquinolones par suite de leur surutilisation.

## 6. RÉFÉRENCES

1. Zhanel G.G., Karlowksy J.A., Palatnick L.P., Vercaigne L., Low D.E., The Canadian respiratory infection study group, et al. Prevalence of antimicrobial resistance in respiratory tract isolates of *Streptococcus pneumoniae*: Results of a Canadian national surveillance study. *Antimicrob.Agents Chemother.* 1999; 43:2504-2509.
2. Felmingham D, Gruneberg RN, The Alexander Project Group. A multicentre collaborative study of the antimicrobial susceptibility of community-acquired lower respiratory tract pathogens, 1992-93. *J Antimicrob.Chemother.* 1996; 38:1-57.
3. Zhanel G.G., Karlowksy J.A., Palatnick L.P., Hoban D.J. Prevalence of antimicrobial resistance in respiratory tract isolates of *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*: Results of a Canadian national surveillance study. *J Antimicrob.Chemother.* 2000; in press.
4. Anonymous. Medicare and Medicaid Statistical Supplement. 1995. U.S. Department of Health and Human Services, Health Care Financing Administration. *Health Care Financ Rev Stat Suppl.* 1995:1-388.
5. Mandell LA, Marrie TJ, Grossman RF, Chow AW, Hyland RH, et al. Canadian Guidelines for the Initial Management of Community-Acquired Pneumonia: An evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2000; 31:383-421.
6. Statistics Canada. *Statistics Canada Hospital Morbidity and Surgical Procedures 1993-1994.* (82-216-XPB)1994; Ottawa, Canada: Government of Canada.
7. Statistics Canada. *Statistics Canada Mortality--Summary List of Causes 1997: Table 5. Number of Deaths by Cause and Sex, Canada and the Provinces, 1997.* (84-209-XPB) 1998; Ottawa, Canada: Government of Canada.
8. Marrie T.J., Durant H., Yates L. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization: a 5-year prospective study. *Rev Infect Dis* 1989; 11:586-599.
9. Ortvist A, Sterner G., Nisson J.A. Severe community acquired pneumonia: factors influencing need of intensive care treatment and prognosis. *Scand.J Infect.Dis* 1985; 17:377-386.
10. Pachon J., Prodos M.D., Capote F., Cuello J.A., Carnacho J., Verano A. Severe community acquired pneumonia: etiology, prognosis and treatment. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:369-373.
11. Marrie T.J., Blanchard W. A comparison of nursing home acquired pneumonia patients with patients with community-acquired pneumonia and nursing home patients without pneumonia. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45:50-55.
12. Chow C.W., Lee-Pack L.R., Senathirageth N., Rawji M., Chan M., Chan C.K. Community acquired, nursing home acquired and hospital acquired pneumonia: A five-year review of the clinical, bacteriological and radiological characteristics. *Canadian Journal of Infectious Diseases* 1995; 6:317-324.
13. Bartlett JG, Mundy LM. Community-acquired pneumonia. *N.Engl.J Med* 1995; 333:1618-1624.

14. Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, File TM Jr, Musher DM, Fine MJ. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin.Infect.Dis.* 2000; 3:347-382.
15. Niederman M.S. Community-acquired pneumonia. *Chest* 1998; 113:179S-182S.
16. Bernstein J.M. Treatment of community-acquired pneumonia--IDSA Guidelines. *Chest* 1999; 115:9S-13S.
17. Wipf JE, Lipsky BA, Hirschmann JV, et al. Diagnosing pneumonia by physical examination: relevant or relic? *Arch Intern Med* 1999; 159:1082.
18. Fang G.D., Fine M., Orloff J. New and emerging etiologies for community-acquired pneumonia with implications for therapy, a prospective multicenter study of 359 cases. *Medicine* 1990; 69:307-316.
19. Emerman CL, Dawson N, Speroff T, et al. Comparison of physician judgment and decision aids for ordering chest radiographs for pneumonia in outpatients. *Ann Emerg Med* 1991; 20:1215-19.
20. Conly J. Controlling antibiotic resistance by quelling the epidemic of overuse and misuse of antibiotics. *Can Fam Phys* 1999; 44:1769-1763.
21. Granitto K. Antimicrobial resistance: the threat to health and health care. *Int J Health Care Qual Assur Inc Leadersh Health Serv* 1998; 11:viii-xi
22. Fine M., Stone R.A., Singer DE, Coley C.M., Marrie T.J., Lave J.R., et al. Processes and outcomes of care for patients with community-acquired pneumonia: results from the Pneumonia Patient Outcomes Research Team (PORT) Cohort Study. *Arch.Intern.Med* 1999; 159:970-980.
23. Hirani NA, Macfarlane JT. Impact of management guidelines on the outcome of severe community acquired pneumonia. *Thorax* 1997; 52:17-21.
24. Lieberman D, Schlaeffer F, Boldur I, Horowitz S, Friedman MG, Leiononen M, et al. Multiple pathogens in adult patients admitted with community-acquired pneumonia: a one year prospective study of 346 consecutive patients. *Thorax* 1996; 51:179-184.
25. Marston B.J, Plouffe JF, File T.M. J, Hackman B., Salstrom S.J., Lipman H.B., et al. Incidence of community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Arch Intern Med* 1997; 157:1709-1718.
26. Fine M., Auble T.E., Yealy D.M., Hanusa B.H., Weissfeld L.A., Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N.Engl.J Med* 1997; 336:243-250.
27. Zhanel G.G., Walkty A., Vercaigne L, Karlowsky J.A, Embil J, Gin A.S, et al. The new fluoroquinolones: A critical review. *Canadian Journal of Infectious Diseases* 1999; 10:207-238.
28. Lietman P.S. Fluoroquinolone toxicities: An update. *Drugs* 2000; 49:159-163.
29. Efthmiopoulos C., Bramer S.L., Maroli A., Blum B. Theophylline and warfarin interaction studies with grepafloxacin. *Clin Pharmacokinetics* 1997; 33:39-46.

30. Liao S., Palmer M., Fowler C.A., Nayak R.K. Absence of an effect of levofloxacin on warfarin pharmacokinetics and anticoagulation in male volunteers. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1995; 35th: Abstract.
31. Teng R., Apseloff G., Vincent J., Pelletier S.M., Willavize S.A., Friedman H.L. Effect of trovafloxacin (CP-99,219) on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy male subjects. 1997; West Sussex, U.K.: Cambridge Medical Publications. Poster: 140 p. In: Trovafloxacin: A Review of Publications and Congress Presentations.
32. Davis R., Markham A., Balfour J.A. An updated review of its pharmacology, therapeutic efficacy and tolerability. *Drugs* 1996; 51:1019-1079.
33. Domagala J.M. Structure-activity and structure-side-effect relationships for the quinolone antibacterials. *J Antimicrob.Chemother.* 1994; 33:685-706.
34. Wolfson J.S., Hooper D.C. Fluoroquinolone antimicrobial agents. *Clin Microbiol Rev* 1989; 2:378-424.
35. Hoshino K., Kitamura A., Morrissey I, Sato K., Kato J.I., Ikeda H. Comparison of inhibition of Escherichia coli topoisomerase IV by quinolones with DNA gyrase inhibition. *Antimicrob.Agents Chemother.* 1994; 38:2623-2627.
36. Gootz T.D., Zaniewski R., Haskell S., et al. Activity of the new fluoroquinolone trovafloxacin (CP-99,219) against DNA gyrase and topoisomerase IV mutants of Streptococcus pneumoniae selected in vitro. *Antimicrob.Agents Chemother.* 1996; 40:2691-2697.
37. Janoir C., Zeller V., Kitzis M.D., Moreau N.J., Gutmann L. High-level fluoroquinolone resistance in Streptococcus pneumoniae requires mutations in parC and gyrA. *Antimicrob.Agents Chemother.* 1996; 40:2760-2764.
38. Kaatz G.W., Seo S.M., Ruble C.A. Efflux-mediated fluoroquinolone resistance in Staphylococcus aureus. *Antimicrob.Agents Chemother.* 2000; 37:1086-1094.
39. Carson C.A., Fine M., Smith M.A., Weissfeld L.A., Huber J.T., Kapoor W.N. Quality of published reports of the prognosis of community-acquired pneumonia. *J Gen Intern Med* 1994; 9:13-19.
40. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Center for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. Current Estimates from the National Health Interview Survey, 1994. 1995; PHS 96-1521, Series no. 10:
41. Tasch R.F., Kunz K.C, Marentette M.A., Redelmeier D.A. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. Macrolides in Community-acquired pneumonia and otitis media. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA); 1997. 1997; 8.0:
42. Rittenhouse B.E., Stinnett A.A., Dulisse B., Henke C.J., Potter L., Parasuraman B., et al. Evaluating the costs of levofloxacin and ceftriaxone in inpatient adults with community-acquired pneumonia. *P&T* 1999; 169-179.
43. Backhouse R.J., Kapasi M., Noble I., Hutton J. Modelling the use of three antibiotics in the management of community-acquired pneumonia. *Br.J.Med.Econ.* 1995; 8:195-210.

44. Niederman M.S., McCombs J.S., Unger A.N., Kumar A., Popovian R. The cost of treating community-acquired pneumonia. *Clin. Ther.* 1998; 20:820-837.
45. Lave J.R., Lin C.J., Fine M., Hughes-Cromwick P. The cost of treating patients with community-acquired pneumonia. *Semin. Respir. Crit. Care* 1999; 20:189-197.
46. Guest J.F., Morris A. Community-acquired pneumonia: the annual cost to the National Health Service in the U.K. *Eur. Respir. J* 1997; 10:1534
47. Davey P.G., Malek M.M., Parker S.E. Pharmacoeconomics of antibacterial treatment. *Pharmacoecon* 1992; 1:409-437.
48. Davey P.G. Pharmacoeconomics of appropriate antimicrobial use. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 1995; 22:225-229.
49. Norbby S.R. Pharmacoeconomic studies on antibiotics: current controversies. *Pharmacoecon* 1994; 5:274-277.
50. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D., Jenkinson C., Reynolds D.J., Gavaghan D.J., et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17:1-12.
51. Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educ. Psychol. Meas* 2000; 20:37-46.
52. Laird NM, Mosteller F. Some statistical methods for combining experimental results. *Int J Tech Assess Hlth Care* 1990; 6:5-30.
53. Cochrane Reviewers' Handbook 4.0 [updated July 1999]. Clarke M and Oxman AD. Review Manager (RevMan) [Computer program]. (Version 4.0). 1999. The Cochrane Collaboration. (GENERIC)  
Ref Type: Electronic Citation
54. Udvarhelyi S., Colditz G.A., Rai A., Epstein A.M. Cost-effectiveness and cost-benefit analyses in the medical literature. Are the methods being used correctly? *Ann. Int. Med* 1992; 116:238-244.
55. Jacobs P, Shanahan M., Roos N.P., Farnworth M. Cost list for Manitoba health services. 1999; Manitoba Centre for Health Policy and Evaluation, University of Manitoba, Winnipeg, CA. January 1999:
56. Sullivan J.G., McElroy A.D., Honsinger R.W., McAdoo M., Harrison B.J., Plouffe JF, et al. Treating community-acquired pneumonia with once-daily gatifloxacin vs. once-daily levofloxacin. *J Resp Dis* 1999; 20:S49-S59
57. Tremolieres F, de-Kock F, Pluck N, Daniel R. Trovafloxacin versus high-dose amoxicillin (1 g three times daily) in the treatment of community-acquired bacterial pneumonia. *Eur. J Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1998; 17:447-453.
58. Aubier M, Verster R, Regamey C, Geslin P, Vercken JB. Once-daily sparfloxacin versus high-dosage amoxicillin in the treatment of community-acquired, suspected pneumococcal pneumonia in adults. Sparfloxacin European Study Group [see comments]. *Clin. Infect. Dis.* 1998; 26:1312-1320.

59. Donowitz GR, Brandon ML, Salisbury JP, Harman CP, Tipping DM, Urick AE, et al. Sparfloxacin versus cefaclor in the treatment of patients with community-acquired pneumonia: a randomized, double-masked, comparative, multicenter study. *Clin. Ther.* 1997; 19:936-953.
60. Ortvqvist A, Valtonen M, Cars O, Wahl M, Saikku P, Jean C. Oral empiric treatment of community-acquired pneumonia. A multicenter, double-blind, randomized study comparing sparfloxacin with roxithromycin. The Scandinavian Sparfloxacin Study Group. *Chest* 1996; 110:1499-1506.
61. Lode H, Garau J, Grassi C, Hosie J, Huchon G, Legakis N, et al. Treatment of community-acquired pneumonia: a randomized comparison of sparfloxacin, amoxicillin-clavulanic acid and erythromycin [see comments]. *Eur. Respir. J* 1995; 8:1999-2007.
62. Ramirez JA, Unowsky J., Talbot GH, Zhang H., Townsend L. Sparfloxacin versus clarithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia. *Clin. Ther.* 1999; 21:103-117.
63. Ramirez JA, Nguyen T., Tellier G., Coppola G., Bettis R.B., Dolmann A., et al. Treating community-acquired pneumonia with once-daily gatifloxacin vs. twice-daily clarithromycin. *J Resp Dis* 1999; 20:S40-S48
64. Moola S., Hagberg L., Churchyard G.A., Dylewski J.S., Sedani S., Staley H. A Multicenter study of grepafloxacin and clarithromycin in the treatment of patients with community-acquired pneumonia. *Chest* 1999; 116:974-983.
65. Fogarty C., Grossman C, Williams D., Haverstock D, Church D. Efficacy and safety of moxifloxacin vs. clarithromycin for community-acquired pneumonia. *Infections in Medicine* 1999; 16:748-763.
66. Hopkins D.W., et al. Trovafloxacin vs. clarithromycin in patients with ambulatory community-acquired pneumonia. *Drugs* 1999; 58:312-314.
67. Peterson J., et al. Oral trovafloxacin vs. oral cefuroxime +/- erythromycin in community-acquired pneumonia. *Drugs* 1999; 58:301-303.
68. Daniel R, et al. Oral trovafloxacin compared with amoxicillin (plus optional erythromycin) for the treatment of mild to moderate community-acquired pneumonia. *Drugs* 1999; 58:320-322.
69. Hopkins D.W., et al. Trovafloxacin vs. ceftriaxone/cefepodoxime +/- erythromycin in hospitalised community-acquired pneumonia. *Drugs* 1999; 58:318-319.
70. Fogarty C., Dowell M.E., Ellison T., Vrooman P.S., White B.J., Mayer H. Treating community-acquired pneumonia in hospitalized patients: gatifloxacin vs. ceftriaxone/clarithromycin. *J Resp Dis* 1999; 20:S60-S69
71. File-TM J, Segreti J, Dunbar L, Player R, Kohler R, Williams RR, et al. A multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety of intravenous and/or oral levofloxacin versus ceftriaxone and/or cefuroxime axetil in treatment of adults with community-acquired pneumonia. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1997; 41:1965-1972.

72. Scott WG, Cooper BC, Scott HM. Pharmacoeconomic evaluation of roxithromycin versus amoxicillin/clavulanic acid in a community-acquired lower respiratory tract infection study. *Infection* 1995; 23 Suppl 1:S21-S24
73. Omidvari K, de-Boisblanc BP, Karam G, Nelson S, Haponik E, Summer W. Early transition to oral antibiotic therapy for community-acquired pneumonia: duration of therapy, clinical outcomes, and cost analysis. *Respir Med* 1998; 92:1032-1039.
74. Wessels F, Anderson AN, Ebrahim O. Cost-effectiveness of ceftriaxone in the treatment of community-acquired pneumonia in adult hospital patients. A pharmaco-economic study based on a meta-analysis [published erratum appears in *S Afr Med J* 1998 Apr;88(4):471]. *S.Afr.Med J* 1998; 88:251-255.
75. Karalus NC, Garrett JE, Lang SD, Leng RA, Kostalas GN, Cursons RT, et al. A clinical and economic comparison of roxithromycin 150 mg b.i.d. versus amoxicillin 500 mg/clavulanic acid 125 mg t.i.d. for the treatment of lower respiratory tract infections in general practice. *Infection* 1995; 23 Suppl 1:S15-S20.
76. Ailani RK, Agastya G, Mukunda BN, Shekar R. Doxycycline is a cost-effective therapy for hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Arch.Intern.Med* 1999; 159:266-270.
77. Chen D.K., McGeer A., de Azavedo J.C., Low D.E. Decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones in Canada: Canadian Bacterial Surveillance Network. *N.Engl.J Med* 1999; 341:233-239.
78. Rayman J, Krchnavy M, Balciar P, Duchon J, Fortunik J, Faith L, et al. Ofloxacin once daily versus twice daily in community-acquired pneumonia and acute exacerbation of chronic bronchitis. A randomized multicenter study. *Chemotherapy* 1996; 42:227-230.
79. Macfarlane JT, Prewitt J, Gard P, Guion A. Comparison of amoxicillin and clarithromycin as initial treatment of community-acquired lower respiratory tract infections. *Br.J Gen.Pract.* 1996; 46:357-360.
80. Plouffe JF, Herbert MT, File-TM J, Baird I, Parsons JN, Kahn JB, et al. Ofloxacin versus standard therapy in treatment of community-acquired pneumonia requiring hospitalization. Pneumonia Study Group. *Antimicrob.Agents Chemother.* 1996; 40:1175-1179.
81. Mosteller F., Gilbert J.P., McPeck B. Reporting standards and research strategies for controlled trials. *Control Clin Trials* 1980; 1:37-58.
82. Marrie TJ, Lau CY, Wheeler SL, Wong CJ, Vandervoort MK, Feagan BG, et al. A controlled trial of a critical pathway for treatment of community-acquired pneumonia. *JAMA* 2000; 283:749-755.
83. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 27:335-71.
84. Ewig S, Seifert K, Kleinfeld T, Goke N, Schafer H. Management of patients with community-acquired pneumonia in a primary care hospital: a critical evaluation. *Respir Med* 2000; 94:556-563.

85. Arancibia F, Ewig S, Martinez JA, Ruiz M, et al. Antimicrobial treatment failures in patients with community-acquired pneumonia: Causes and prognostic implications. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:154-160.
86. Sanyal S, Smith PR, Saha AC, Gupta S, Berkowitz L, Homel P. Initial microbiologic studies did not affect outcome in adults hospitalized with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:346-348.
87. Ortqvist A, Hedlund J, Grillner L, Jalonen E, Kallings I, Leinonen M, Kalin M. Aetiology, outcome and prognostic factors in community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Eur Respir J* 1990; 3:1105-1113.
88. Ortqvist A, Kalin M, Lejdeborn L, Lundberg B. Diagnostic fiberoptic bronchoscopy and protected brush culture in patients with community-acquired pneumonia. *Chest* 1990;97:576-82.
89. Palmer CS, Zhan C, Elixhauser A, Halpern MT, Rance L, et al. Economic assessment of the Community-acquired Pneumonia Intervention trial employing levofloxacin. *Clin Therapeutics* 2000; 22(2):250-264.
90. Carrie AG, Metge CJ, Zhanel GG. Antibiotic use in a Canadian province, 1995-1998. *Ann Pharmacother* 2000 Apr;34(4):459-64.
91. Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. Users' guide to medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results of the study valid?. *JAMA* 1993, Dec 1; 270(21); 2598 – 2601.



## ANNEXE I : Stratégie de recherche documentaire dans les bases de données MEDLINE® et EMBASE®

SilverPlatterASCII 3.0WINN

- |  |  |
|--|--|
| <p>1 explode "Pneumonia,-Bacterial"/ classification , complications , drug-therapy , economics , epidemiology , etiology , microbiology , mortality , therapy</p> <p>2 "Bronchopneumonia"/ classification , complications , drug-therapy , economics , epidemiology , etiology , microbiology , mortality , therapy</p> <p>3 "Pneumonia,-Viral"/ classification , complications , drug-therapy , economics , epidemiology , etiology , microbiology , mortality , therapy</p> <p>4 explode "Community-Acquired-Infections"/ classification , complications , drug-therapy , economics , epidemiology , etiology , microbiology , mortality , therapy</p> <p>5 explode "Pleuropneumonia"/ classification , complications , drug-therapy , economics , epidemiology , etiology , microbiology , mortality , therapy</p> <p>6 explode "Bronchitis"/ classification , complications , drug-therapy , economics , epidemiology , etiology , microbiology , mortality , therapy</p> <p>7 explode "Influenza"/ classification , complications , drug-therapy , economics , epidemiology , etiology , microbiology , mortality , therapy</p> <p>8 explode "Common-Cold"/ classification , complications , drug-therapy , economics , epidemiology , etiology , microbiology , mortality , therapy</p> <p>9 explode "Legionellosis"/ classification , complications , drug-therapy , economics , epidemiology , etiology , microbiology , mortality , therapy</p> <p>10 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9</p> <p>11 lower-respiratory</p> <p>12 infection</p> <p>13 lower-respiratory infection</p> <p>14 lower-respiratory</p> <p>15 infection</p> <p>16 lower-respiratory near2 infection</p> <p>17 community</p> <p>18 acquired</p> | <p>19 pneumonia*</p> <p>20 community acquired pneumonia*</p> <p>21 community</p> <p>22 acquired</p> <p>23 pneumonia*</p> <p>24 community acquired near2 pneumonia*</p> <p>25 respiratory</p> <p>26 tract</p> <p>27 infection</p> <p>28 respiratory tract infection</p> <p>29 respiratory</p> <p>30 infection</p> <p>31 respiratory infection</p> <p>32 explode "Pneumonia"/ classification , complications , drug-therapy , economics , epidemiology , etiology , microbiology , mortality , therapy</p> <p>33 #10 or #13 or #16 or #20 or #24 or #28 or #31 or #32</p> <p>34 explode "Ciprofloxacin"/ administration-and-dosage , adverse-effects , economics , toxicity , therapeutic-use</p> <p>35 explode "Ofloxacin"/ administration-and-dosage , adverse-effects , economics , toxicity , therapeutic-use</p> <p>36 explode "Anti-Infective-Agents,-Quinolone"/ administration-and-dosage , adverse-effects , economics , toxicity , therapeutic-use</p> <p>37 explode "Anti-Infective-Agents,-Fluoroquinolone"/ administration-and-dosage , adverse-effects , economics , toxicity , therapeutic-use</p> <p>38 explode "Erythromycin"/ administration-and-dosage , adverse-effects , economics , toxicity , therapeutic-use</p> <p>39 explode "Amoxicillin"/ administration-and-dosage , adverse-effects , economics , toxicity , therapeutic-use</p> <p>40 explode "Amoxicillin-Potassium-Clavulanate-Combination"/ administration-and-dosage , adverse-effects , economics , toxicity , therapeutic-use</p> <p>41 #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40</p> |
|--|--|

42	"Cefaclor"/ administration-and-dosage , adverse-effects , economics , toxicity , therapeutic-use	76	cephalexin
43	"Cefuroxime"/ administration-and-dosage , adverse-effects , economics , toxicity , therapeutic-use	77	cefixime or cephi xime or cefalexin or cephalixin
44	"Cephalexin"/ administration-and-dosage , adverse-effects , economics , toxicity , therapeutic-use	78	sulfamethoxazole-trimethoprim
45	"Trimethoprim-Sulfamethoxazole-Combination"/ administration-and-dosage , adverse-effects , economics , toxicity , therapeutic-use	79	sulfamethoxazole-trimethoprim
46	"Tetracycline"/ administration-and-dosage , adverse-effects , economics , toxicity , therapeutic-use	80	SMX-TMP
47	"Penicillin-V"/ administration-and-dosage , adverse-effects , economics , toxicity , therapeutic-use	81	tetracycline
48	#42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47	82	sulfamethoxazole-trimethoprim or sulfamethoxazole-trimethoprim or SMX-TMP or tetracycline
49	penicillin	83	#41 or #48 or #72 or #77 or #82
50	amoxicillin	84	ciprofloxacin
51	cefaclor	85	grepafloxacin
52	cephaclor	86	ofloxacin
53	cefprozil	87	trovafloxacin
54	cephprozil	88	levofloxacin
55	cefuroxime	89	moxifloxacin
56	axetil	90	gatifloxacin
57	cephuroxime	91	ciprofloxacin or grepafloxacin or ofloxacin or trovafloxacin or levofloxacin or moxifloxacin or gatifloxacin
58	axetil	92	erythromycin
59	cefixime	93	azithromycin
60	cephi xime	94	clarithromycin
61	cephalexin	95	macrolide*
62	penicillin	96	fluoroquinolone*
63	amoxicillin	97	quinolone*
64	cefaclor	98	erythromycin or azithromycin or clarithromycin or macrolide* or fluoroquinolone* or quinolone*
65	cephaclor	99	#83 or #91 or #98
66	cefprozil	100	#33 and #99
67	cephprozil	101	human in tg
68	cefuroxime	102	#100 and #101
69	axetil	103	english in la
70	cephuroxime	104	#100 and #103
71	axetil	105	#102 and #104
72	penicillin or amoxicillin or cefaclor or cephaclor or cefprozil or cepprozil or cefuroxime axetil or cepuroxime axetil	106	explode "Community-Acquired-Infections"/ all subheadings
73	cefixime	107	#105 and #106
74	cephi xime	108	doxycycline
75	cefalexin	109	dox*c*clin*
		110	doxycycline or dox*c*clin*
		111	#110 or #99
		112	#33 and #111
		113	#112 and #101
		114	#112 and #103
		115	#113 and #114
		116	#115 and #106

## ANNEXE II : Formulaire normalisé d'évaluation de la qualité des données

N° de référence de la communication :	
Examineur (encerder) :	LV    CGZ    CJM
Résuméur (cocher) :	CJM    KC    Shelley

### Évaluation de l'étude en vue de son incorporation à la méta-analyse axée sur l'efficacité des fluoroquinolones dans le traitement de la pneumonie communautaire (PC)

Critère de sélection	Prière d'indiquer si l'étude respecte le critère de sélection	
Est-ce que l'étude porte sur le traitement de la PC par une fluoroquinolone ?	<input type="checkbox"/> OUI, passer à la section suivante.	<input type="checkbox"/> NON, cette étude est rejetée.
Critères d'exclusion	Prière d'indiquer si l'étude respecte le critère d'exclusion	
La description de l'étude fait-elle mention d'une répartition aléatoire des participants ? (par des mots comme aléatoire, au hasard ou randomisation)	<input type="checkbox"/> OUI = 1 <input type="checkbox"/> NON = 0	Score =
La description de l'étude fait-elle mention d'un mécanisme à double insu ?	<input type="checkbox"/> OUI = 1 <input type="checkbox"/> NON = 0	Score =
Les retraits et abandons sont-ils décrits ?	<input type="checkbox"/> OUI = 1 <input type="checkbox"/> NON = 0	Score =
L'étude est-elle conforme à l'un des critères d'exclusion ? (Autrement dit, la réponse NON est-elle indiquée au moins une fois ?)	<input type="checkbox"/> OUI = 1 <input type="checkbox"/> NON = 0 (passer aux deux questions suivantes)	Dans l'affirmative, l'étude n'est pas admissible à la méta-analyse; passer aux critères relatifs à une étude de nature observationnelle.
Points supplémentaires : Ajouter « 1 » si :		
La méthode de production de la séquence d'assignation aléatoire est décrite et est appropriée (table de nombres aléatoires établie par ordinateur ou par tirage au sort, etc.).		Score =
Le mécanisme de double insu est décrit et approprié (placebo identique, placebo actif, médicament fictif).		Score =
Point en moins : Soustraire « 1 » si :		
La méthode d'assignation aléatoire décrite est inappropriée (assignation en alternance, en fonction de la date de naissance, du numéro de dossier médical, etc.).		Score =
Le mécanisme de double insu décrit est inapproprié (la comparaison entre un comprimé et une solution injectable sans utiliser la technique du double placebo).		Score =
<b>SCORE GLOBAL (Maximum de 5)</b>		Score =

## ANNEXE III : Fiche de résumé analytique

N° de référence de la communication : \_\_\_\_\_

Examineur : \_\_\_\_\_

Résuméur : \_\_\_\_\_

Score obtenu à « l'évaluation de l'étude en vue de son inclusion... » \_\_\_\_\_

### Résultats de l'examen de l'essai clinique à répartition aléatoire

Quelle est la définition de la PC ? \_\_\_\_\_

S'il y a plus d'un critère, indiquer le 2<sup>e</sup> : \_\_\_\_\_

Indiquer le 3<sup>e</sup>, le cas échéant : \_\_\_\_\_

Est-ce que toutes les personnes sont admises à l'étude au même stade évolutif de la PC ? \_\_\_\_\_

Les critères d'admissibilité des participants sont-ils définis avec précision ? \_\_\_\_\_

Les critères d'inadmissibilité des participants sont-ils définis avec précision ? \_\_\_\_\_

Les participants sont-ils répartis de façon aléatoire dans les divers groupes d'intervention ? \_\_\_\_\_

Les patients, les dispensateurs de soins et les chercheurs connaissent-ils le groupe d'intervention auquel le malade appartient ? (c.-à-d. à l'insu ou non) \_\_\_\_\_

Dissimulation de l'assignation au groupe d'intervention (Jadad) : \_\_\_\_\_

Note : APPROPRIÉE = assignation aléatoire centrale, contenants numérotés ou codés, médicaments préparés par le service de pharmacie, numérotés en série, enveloppes opaques, scellées, etc.  
INAPPROPRIÉE = en alternance, mention du numéro de dossier ou de la date de naissance, etc.  
IMPRÉCISE = le mécanisme de dissimulation n'est pas décrit ou ne se range dans aucune des catégories décrites ci-dessus.

Les personnes admises à l'essai font-elles toutes l'objet d'un suivi mené à terme ? \_\_\_\_\_

Les interventions auxiliaires sont-elles les mêmes dans tous les groupes ? \_\_\_\_\_

Les résultats sont-ils décrits en fonction de la nature de l'intervention (c.-à-d. selon le principe de vouloir traiter) ? \_\_\_\_\_

Dans la négative, les résultats sont-ils décrits en fonction du traitement subi en réalité ? \_\_\_\_\_

### Résultats de l'examen de la structure de l'étude

Y a-t-il des indications qu'une hypothèse *a priori* est mise à l'épreuve ? \_\_\_\_\_

Y a-t-il des indications d'un calcul de la taille de l'échantillon ? \_\_\_\_\_

A-t-on recours aux épreuves statistiques appropriées ? \_\_\_\_\_

Procède-t-on à un ajustement en cas de comparaisons multiples ? \_\_\_\_\_

Est-ce que la divulgation des données brutes permet l'évaluation des calculs réels ? \_\_\_\_\_

Les méthodes sont-elles reproductibles ? \_\_\_\_\_

Les données sont-elles complètes ? \_\_\_\_\_

Les données sont-elles uniformes ? \_\_\_\_\_

Qui a financé l'étude ? \_\_\_\_\_

Indiquer les noms : \_\_\_\_\_

## Résumé des données

Enoncé de la principale question de recherche :

Nombre de participants : \_\_\_\_\_ Nombre de groupes : \_\_\_\_\_

Décrire la nature de l'intervention dans chacun des groupes. (S'il y a plus de quatre groupes, l'indiquer à la section réservée aux observations.)

	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4
Nom du médicament	_____	_____	_____	_____
Quantité (mg) de la dose unitaire	_____	_____	_____	_____
Nombre de doses par jour	_____	_____	_____	_____
Durée du traitement (jours)	_____	_____	_____	_____
Âge (moyen)	_____	_____	_____	_____
Âge (tranche)	_____ à _____	_____ à _____	_____ à _____	_____ à _____
Sexe (% femmes)	_____	_____	_____	_____
S'il y a « d'autres » traitements, préciser :	_____	_____	_____	_____
Âge moyen (dans l'ensemble)	_____	_____	Tranche d'âge (dans l'ensemble)	_____ à _____
% femmes (dans l'ensemble) :	_____	% race blanche (dans l'ensemble) :	_____	% mariés (dans l'ensemble) :
Le cas échéant, indiquer le niveau d'instruction globale (c.-à-d. études secondaires, universitaires, etc.) :	_____	_____	% global à ce niveau :	_____
Dans l'étude, la première consultation pour motif de PC a-t-elle eu lieu en milieu communautaire ?	_____	_____	Dans la négative, y a-t-il un sous-groupe important de la population à l'étude dont les signes et manifestations de PC sont apparus en milieu communautaire, hors établissement ?	_____
Dans quel pays l'étude se déroule-t-elle ?	_____	S'il s'agit du CANADA, veuillez indiquer les provinces :	a) _____	b) _____
Les participants à l'étude souffrent-ils d'affections concomitantes ?	_____	c) _____	d) _____	_____
Durée du suivi (nombre de jours) :	_____	_____	_____	_____
Indiquer les tests statistiques sur lesquels repose l'analyse :	_____	_____	_____	_____
Autres observations :	_____	_____	_____	_____

## Paramètres de l'étude

Quels sont les médicaments comparés entre eux ? Note : s'il y a plus de quatre combinaisons, veuillez mentionner les autres dans la section réservée aux observations.

- a) \_\_\_\_\_ avec \_\_\_\_\_  
 b) \_\_\_\_\_ avec \_\_\_\_\_  
 c) \_\_\_\_\_ avec \_\_\_\_\_  
 d) \_\_\_\_\_ avec \_\_\_\_\_

A quel moment le résultat (réussite ou échec) est-il déterminé ?

Moment 1 : \_\_\_\_\_ jours Moment 2 : \_\_\_\_\_ jours Moment 3 : \_\_\_\_\_ jours

Quels aspects sont mesurés afin de déterminer la réussite ?

Cocher les cases appropriées	RÉSULTATS (%)			
	a) _____	b) _____	c) _____	d) _____
<input type="checkbox"/> Dans l'étude, quelle est la définition de la réussite du traitement de la PC ?	<input type="checkbox"/> % Guérison clinique	_____	_____	_____
	<input type="checkbox"/> % Éradication bactériologique	_____	_____	_____
	<input type="checkbox"/> % Sensibilité <i>in vitro</i>	_____	_____	_____
	<input type="checkbox"/> % Guérison radiologique	_____	_____	_____
	<input type="checkbox"/> % Autre type de guérison, préciser :	_____	_____	_____

Taux de morbidité global (%) : \_\_\_\_\_

Taux de mortalité global (%) : \_\_\_\_\_

Taux d'hospitalisation global (%) : \_\_\_\_\_

Est-ce que les motifs d'abandon prématuré sont décrits ? \_\_\_\_\_

Micro-organisme	Proportion (%)	Sensibilité du médicament à l'étude Médicament =	Sensibilité du médicament comparateur Médicament =	Sensibilité du 2 <sup>e</sup> comparateur Médicament =
<input type="checkbox"/> <i>S. pneumonia</i>	_____	_____	_____	_____
<input type="checkbox"/> <i>H. influenzae</i>	_____	_____	_____	_____
<input type="checkbox"/> <i>M. catarrhalis</i>	_____	_____	_____	_____
<input type="checkbox"/> <i>M. pneumonia</i>	_____	_____	_____	_____
<input type="checkbox"/> <i>C. pneumonia</i>	_____	_____	_____	_____
<input type="checkbox"/> Autre Préciser « l'autre » micro-organisme :	_____	Autres observations : _____	_____	_____

## ANNEXE IV : Estimation des coûts des services médicaux aux malades hospitalisés en fonction des DRG

Processus	Observations
<b>Étape 1 :</b> L'ensemble des coûts hospitaliers de la province pour l'exercice 1993-1994 est réparti dans trois catégories : les coûts des services médicaux aux malades hospitalisés, les coûts des services médicaux ambulatoires et les coûts exclus.	Pour des raisons d'uniformité, tous les coûts relatifs aux médecins, même ceux prévus dans le budget des hôpitaux, sont exclus. Sont également exclus le coût des immobilisations, la dépréciation et les coûts qui ne sont pas en rapport direct avec la prestation des soins, comme les coûts des programmes éducatifs et des programmes de recherche. Les coûts liés à la salle d'urgence et aux consultations externes, ainsi que celui des fournitures, de la rémunération, des procédures diagnostiques et les frais généraux sont pris en compte en tant que coûts des services médicaux ambulatoires. Par conséquent, les coûts des services médicaux aux malades hospitalisés comprennent tous les coûts directs des soins infirmiers, des procédures diagnostiques et thérapeutiques, des fournitures et des médicaments ainsi que les coûts administratifs et les frais généraux attribuables à ces services.
<b>Étape 2 :</b> Chaque cas hospitalisé est classé dans un DRG approprié à l'aide d'un logiciel de groupement des maladies analogues.	La liste des coûts des services médicaux aux malades hospitalisés classe les patients dans des groupes homogènes en fonction des diagnostics regroupés pour la gestion (DRG). Cette classification en fonction des DRG répartit les patients dans des groupes isoressources, c'est-à-dire des groupes où l'utilisation des ressources hospitalières est du même ordre. Les DRG regroupent les patients en fonction du degré de gravité de la maladie, déterminé par les complications ou les affections concomitantes.
<b>Étape 3 :</b> En regard de chaque DRG hospitalisé, un ensemble de coefficients de pondération, reflétant les coûts relatifs prévus, est établi d'après les données du Maryland (années civiles 1991 et 1992) et de la province du Manitoba (exercices 1993-1994 et 1994-1995) sur les coûts des services médicaux aux malades hospitalisés et sur la durée des séjours hospitaliers.	Dans les hôpitaux manitobains, comme dans la plupart des hôpitaux canadiens, les coûts précis par patient ne sont pas disponibles. Les calculs sont fondés sur les données du Maryland, qui sont valables pour tout l'État, parce que leur valorisation rend compte des coûts dans cet État plutôt que des frais (de sorte qu'il est possible, comme dans la plupart des bases de données, de relever les coûts par cas). Le coefficient de pondération approprié est appliqué à chaque cas, et l'on redresse la pondération en cas de prolongation du séjour hospitalier, de décès ou de transfert. On détermine la pondération des coûts relatifs au Manitoba en regard de chaque DRG d'après les coefficients de pondération des cas du Maryland, redressés pour s'adapter en fonction de la durée du séjour hospitalier du Manitoba.
<b>Étape 4 :</b> La somme de tous les coefficients de pondération des DRG hospitalisés (coût provincial par cas pondéré) est divisée par les dépenses hospitalières de la province.	On obtient ainsi le coût provincial des services médicaux aux malades hospitalisés par cas moyen pondéré.

---

**Étape 5 :** Le coût des services médicaux aux malades hospitalisés par cas moyen pondéré est multiplié par le coefficient de pondération du cas type de chaque DRG.

On obtient ainsi le coût estimatif du cas « type » de chaque DRG. Le coût par cas de chaque DRG est porté sur la « Liste des coûts des services de santé au Manitoba » (voir l'annexe I); le patient type est défini comme étant celui dont le séjour ne se prolonge pas au-delà du point de compensation, dont le traitement est achevé dans un seul établissement de soins actifs et dont l'issue n'est pas le décès, et dont l'hospitalisation n'englobe pas de jours classés comme étant en soins non actifs. On mentionne également le coût quotidien moyen et le coût quotidien marginal (à l'exclusion des coûts fixes) au regard de chacun des DRG.

---

Extrait de : Tableau 1. « Liste des coûts pour le Centre d'élaboration et d'évaluation de la politique des soins de santé du Manitoba »



## ANNEXE V : Études retenues aux fins de l'examen clinique des nouvelles fluoroquinolones

Étude (année et lieu)	Structure	SQ <sup>j</sup>	Comparateurs (dose, durée, voie d'administration)	Participants sexe et âge	Nombre randomisé (évaluable)	Résultats cliniques PVT (%)		Résultats cliniques évaluables (%)		Taux d'effets indésirables (% PVT)
						Réussite	Échec	Réussite	Échec	
Tremolieres F et collab., 1998 Europe <sup>57</sup>	DI/PL	4	Trovafoxacine 200 mg une fois par jour x 7-10 jr ORALE	H : 64 % Âge (moyen) 52,4 Tranche d'âge : 16-90	173 (152)	141 (82)	32 (18)	144 (95)	8 (5)	52 (30,1)
			Amoxicilline 1 g trois fois par jour x 7-10 jr ORALE	H : 67 % Âge (moyen) 52,2 Tranche d'âge : 16-92	169 (160)	142 (84)	27 (16)	142 (89)	18 (11)	39 (23,1)
Aubier M et collab., 1998 Europe <sup>58</sup>	DI/PL	4	Sparfloxacin 200 mg une fois par jour x 10-14 jr ORALE	H : 84 % Âge (moyen/ET) 41,4 ± 1,3	159 (136)	133 (84)	32 (20)	125 (92)	11 (8)	20 (12,6)
			Amoxicilline 1 g trois fois par jour x 10-14 jr ORALE	H : 90 % Âge (moyen/ET) 43,2 ± 1,4	170 (150)	144 (85)	26 (15)	131 (87)	19 (13)	27 (15,9)
Donowitz GR et collab., 1997 États-Unis <sup>59</sup>	DI/PL	3	Sparfloxacin 200 mg une fois par jour x 10 jr ORALE	H : 55 % Âge (moyen) 48,0 Tranche d'âge : 18-89	168 (134)	122 (73)	46 (27)	116 (87)	18 (13)	24 (14,3)
			Céfaclor 500 mg aux 8 heures x 10 jr ORALE	H : 62 % Âge (moyen) 50,9 Tranche d'âge : 18-103	162 (128)	115 (71)	47 (29)	108 (84)	20 (16)	24 (14,8)
Ortqvist A et collab., 1996 Scandinavi e <sup>60</sup>	DI/PL	3	Sparfloxacin 200 mg une fois par jour x 10-14 jr ORALE	H : 64 % Âge (moyen/E-T) 46 ± 2	154 (131)	129 (84)	25 (16)	124 (95)	7 (5)	78 (50,6)
			Roxithromycine 150 mg deux fois par jour x 10-14 jr ORALE	H : 66 % Âge (moyen/E-T) 47 ± 2	149 (133)	111 (74)	38 (26)	106 (80)	27 (20)	68 (45,6)
Lode H et collab., 1995 Europe <sup>61</sup>	DI/PL	4	Sparfloxacin 200 mg une fois par jour x 7-14 jr ORALE	H : 68 % Âge (moyen/E-T) 56 ± 1	401 (310)	324 (81)	77 (19)	269 (87)	41 (13)	209 (52,1)
			Amoxicilline-aci de clavulanique 500/125 mg trois fois par jour x 7-14 jr ORALE	H : 64 % Âge (moyen/E-T) 52 ± 1	199 (152)	154 (77)	45 (23)	121 (80)	31 (20)	100 (50,3)
			Érythromycine 1 g deux fois par jour x 7-14 jr ORALE	H : 62 % Âge (moyen/E-T) 55 ± 1	208 (158)	154 (74)	54 (26)	135 (85)	23 (15)	112 (53,8)

<sup>j</sup> DI/PL : à double insu/à contrôle parallèle; ET : écart type; E-T : erreur-type; NI : non indiqué; O/PL : ouverte/à contrôle parallèle; SQ : score de qualité; PVT : principe de vouloir traiter.

Étude (année et lieu)	Structure	SQ <sup>j</sup>	Comparateurs (dose, durée, voie d'administration)	Participants sexe et âge	Nombre randomisé (évaluable)	Résultats cliniques PVT (%)		Résultats cliniques évaluables (%)		Taux d'effets indésirables (% PVT)
						Réussite	Échec	Réussite	Échec	
Ramirez J et collab., 1999 États-Unis <sup>62</sup>	DI/PL	5	Sparfloxacin 200 mg une fois par jour x 10 jr ORALE	H : 59 % Âge (moyen) 51,0 Tranche d'âge : 18-87	167 (150)	133 (80)	34 (20)	133 (89)	17 (11)	94 (56,3)
			Clarithromycine 250 mg deux fois par jour x 10 jr ORALE	H : 49 % Âge (moyen) 51,3 Tranche d'âge : 18-91	175 (162)	145 (83)	30 (17)	144 (89)	18 (11)	114 (65,1)
Ramirez J et collab., 1999 International <sup>63</sup>	DI/PL	4	Gatifloxacine 400 mg une fois par jour x 7-14 jr ORALE	H : 54 % Âge (médian) 49,0 Tranche d'âge : 18-97	217 (184)	NI	NI	165 (90)	19 (10)	NI
			Clarithromycine 500 mg deux fois par jour x 7-14 jr ORALE	H : 59 % Âge (médian) 48,0 Tranche d'âge : 18-89	214 (188)	NI	NI	174 (93)	14 (7)	NI
Sullivan JG et collab., 1999 États-Unis <sup>56</sup>	DI/PL	3	Gatifloxacine 400 mg une fois par jour x 7-14 jr ORALE, IV ou IV suivie de ORALE	H : 49 % Âge (médian) 47,0 Tranche d'âge : 19-89	209 (163)	NI	NI	156 (96)	7 (4)	58 (27,8)
			Lévofloxacine 500 mg une fois par jour x 7-14 jr ORALE, IV ou IV suivie de ORALE	H : 41 % Âge (médian) 56,0 Tranche d'âge : 19-91	208 (176)	NI	NI	166 (94)	10 (6)	67 (32,2)
Fogarty C et collab., 1999 États-Unis <sup>70</sup>	O/PL	2	Gatifloxacine 400 mg une fois par jour x 7-14 jr IV, suivie ou non de ORALE	H : 44 % Âge (médian) 66,0 Tranche d'âge : 23-92	141 (99)	NI	NI	96 (97)	3 (3)	NI
			Ceftriaxone 1 – 2 g par jour IV avec ou sans érythromycine 0,5 – 1 g aux six heures IV, suivie ou non de clarithromycine 500 mg deux fois par jour, ORALE	H : 54 % Âge (médian) 67,0 Tranche d'âge : 18-92	142 (106)	NI	NI	96 (91)	10 (9)	NI
File TM et collab., 1997 États-Unis <sup>71</sup>	O/PL	2	Lévofloxacine 400 mg une fois par jour x 7-14 jr ORALE, IV ou IV suivie de ORALE	H : 55 % Âge (moyen/ET) 49,1 ± 17,6	295 (226)	NI	NI	217 (96)	9 (4)	17 (5,8)
			Ceftriaxone 1 – 2 g une ou deux fois par jour IV avec ou sans céfuroxime axétil 500 mg deux fois par jour x 7-14 jr ORALE	H : 54 % Âge (moyen/ET) 50,1 ± 18,5	295 (230)	NI	NI	207 (90)	23 (10)	25 (8,5)

Étude (année et lieu)	Structure	SQ <sup>2</sup>	Comparateurs (dose, durée, voie d'administration)	Participants sexe et âge	Nombre randomisé (évaluable)	Résultats cliniques PVT (%)		Résultats cliniques évaluables (%)		Taux d'effets indésirables (% PVT)
						Réussite	Échec	Réussite	Échec	
Moola S et collab., 1999 International <sup>64</sup>	DI/PL	4	Grépafl oxacine 600 mg une fois par jour x 10 jr ORALE	H : 58 % Âge (moyen/ET) 47,7 ± 17,9	251 (163)	222 (88)	29 (12)	155 (95)	8 (5)	75 (29,9)
			Clarithromycine 500 mg deux fois par jour x 10 jr ORALE	H : 61 % Âge (moyen/ET) 49,2 ± 18,0	253 (167)	215 (85)	38 (15)	154 (92)	13 (8)	63 (24,9)
Fogarty C et collab., 1999 États-Unis <sup>65</sup>	DI/PL	4	Moxifloxacine 400 mg une fois par jour x 10 jr ORALE	H : 46 % Âge (moyen) 48,0 Tranche d'âge : 18-88	Global : 473 (moxi : 183) (clarithr : 182)	NI	NI	177	6	117 (R : 49)
			Clarithromycine 500 mg deux fois par jour x 10 jr ORALE	H : 49 % Âge (moyen) 49,0 Tranche d'âge : 18-88		NI	NI	173	9	118 (R : 48)
Peterson J et collab., 1999 États-Unis <sup>67</sup>	O/PL	1	Trovafl oxacine 200 mg une fois par jour x 10 jr ORALE	NI	Global : 327 (trova : 149) (céfurox : 150)	NI	NI	136 (91)	13 (9)	62 (R : 57)
			Céfuroxime axétil 500 mg deux fois par jour x 10 jr ORALE	NI		NI	NI	138 (92)	12 (8)	46 (R : 43)
Hopkins DW et collab., 1999 Amérique du Nord <sup>66</sup>	DI/PL	2	Trovafl oxacine 200 mg une fois par jour x 7-10 jr ORALE	NI	179 (143)	NI	NI	137 (96)	6 (4)	NI
			Clarithromycine 500 mg deux fois par jour x 10 jr ORALE	NI	180 (155)	NI	NI	146 (94)	9 (6)	NI
Daniel R et collab., 1999 Angleterre <sup>68</sup>	O/PL	1	Trovafl oxacine 200 mg une fois par jour x 7-10 jr ORALE	NI	151 (138)	NI	NI	128 (93)	10 (7)	NI
			Amoxicilline 500 mg trois fois par jour x 7-10 jr ORALE avec ou sans érythromycine 500 mg quatre fois par jour x 7-10 jr ORALE	NI	152 (141)	NI	NI	128 (91)	13 (9)	NI
Hopkins DW et collab., 1999 International <sup>69</sup>	DI/PL	2	Trovafl oxacine 200 mg une fois par jour x 7-14 jr IV (alatrofl oxacine) suivie ou non de ORALE	NI	218 (178)	NI	NI	160 (90)	18 (10)	NI
			Ceftriaxone 1 g une fois par jour IV suivie ou non de cefpodoxime 200 mg deux fois par jour x 7-14 jr ORALE	NI	225 (184)	NI	NI	160 (87)	24 (13)	NI

<sup>2</sup> DI/PL : en double insu à contrôle parallèle; ET : écart type; NI : non indiqué; O/PL : ouverte à contrôle parallèle; ; SQ : score de qualité; PVT : principe de vouloir traiter.

## **ANNEXE VI : Liste des études rejetées**

### **Groupe A : L'étude ne porte pas sur une fluoroquinolone.**

- Omidvari K, de-Boisblanc BP, Karam G, Nelson S, Haponik E, Summer W. Early transition to oral antibiotic therapy for community-acquired pneumonia: duration of therapy, clinical outcomes, and cost analysis. *Respir.Med* 1998; 92:1032-1039.
- Siegel RE, Alicea M., Lee A, Blaiklock R. Comparison of 7 versus 10 days of antibiotic therapy for hospitalized patients with uncomplicated community-acquired pneumonia: A prospective, randomized, double-blind study. *Am J Therapeut* 1999; 6:222
- Siegel RE, Halpern NA, Almenoff PL, Lee A, Cashin R, Greene JG. A prospective randomized study of inpatient iv. antibiotics for community-acquired pneumonia. The optimal duration of therapy [see comments]. *Chest* 1996; 110:965-971.

### **Groupe B : Études jugées inadmissibles parce qu'elles ne sont pas axées sur une nouvelle fluoroquinolone « d'usage respiratoire » (fléroxacin, ciprofloxacine, ofloxacine)**

- Norbby S.R. Atypical pneumonia in the Nordic countries: aetiology and clinical results of a trial comparing fleroxacin and doxycycline. *J Antimicrob.Chemother.* 1997; 39:499-508.
- Plouffe JF, Herbert MT, File-TM J, Baird I, Parsons JN, Kahn JB, et al. Ofloxacin versus standard therapy in treatment of community-acquired pneumonia requiring hospitalization. Pneumonia Study Group. *Antimicrob.Agents Chemother.* 1996; 40:1175-1179.
- Snydman D, Fink M, Niederman M, Reinhart H. Treatment of severe pneumonia in hospitalised patients. Results of a multicentre trial comparing i.v. ciprofloxacin with imipenem/cilastatin. *Drugs* 1995; 49 Suppl 2:439-441.
- Davis C. Sequential intravenous/oral ciprofloxacin as an empiric antimicrobial therapy: results of a Canadian multicenter study. The Canadian Collaborative Investigational Group. *Clin.Ther.* 1994; 16:505-521.
- Fink MP, Snydman DR, Niederman MS, Leeper-KV J, Johnson RH, Heard SO, et al. Treatment of severe pneumonia in hospitalized patients: results of a multicenter, randomized, double-blind trial comparing intravenous ciprofloxacin with imipenem-cilastatin. The Severe Pneumonia Study Group [see comments]. *Antimicrob.Agents Chemother.* 1994; 38:547-557.
- Siami GA, Wilkins WT, Bess DT, Christman JW. Comparison of ciprofloxacin with imipenem in the treatment of severe pneumonia in hospitalised geriatric patients. *Drugs* 1995; 49 Suppl 2:436-438.
- Gaillat J, Bru JP, Sedallian A. Penicillin G/ofloxacin versus erythromycin/amoxicillin-clavulanate in the treatment of severe community-acquired pneumonia. *Eur.J Clin.Microbiol.Infect.Dis* 1994; 13:639-644.

Polubiec A, Jorasz I, Pietrzak J, Soszka A, Stepka K, Zaryn A. A randomized study comparing low dose ciprofloxacin and ofloxacin in the treatment of lower respiratory tract infections. *Infection* 1994; 22:62-64.

Johnson RH, Levine S., Traub S.L., Echols R.M., Haverstock D, Arnold E., et al. Sequential intravenous/oral ciprofloxacin compared with parenteral ceftriaxone in the treatment of hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Inf Dis in Clin Pract* 1996; 5:265-272

### **Groupe C : Étude non comparative**

Yap JC, Wang YT, Chan CC, Ng A, Poh SC. Evaluation of the efficacy of sequential intravenous-oral administration of pefloxacin in community-acquired lower respiratory tract infections in patients with underlying conditions. *Singapore Med J* 1995; 36:484-486.

### **Groupe D : Étude dont la population, atteinte de PC, n'en est plus au stade initial**

Portier H, May T, Proust A. Comparative efficacy of sparfloxacin in comparison with amoxicillin plus ofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia. French Study Group. *J Antimicrob.Chemother.* 1996; 37 Suppl A:83-91.

### **Groupe E : Études portant sur des médicaments utilisés dans des indications multiples sans analyse distincte du traitement de la PC**

Partsch DJ, Paladino JA. Cost-effectiveness comparison of sequential ofloxacin versus standard switch therapy. *Ann.Pharmacother.* 1997; 31:1137-1145.

Norbby S.R, Petermann W., Willcox P.A., Vetter N., Salewski E. A comparative study of levofloxacin and ceftriaxone in the treatment of hospitalized patients with pneumonia. *Scand.J Infect.Dis* 1998; 30:397-404.

### **Groupe F : Analyse de l'efficacité à la consultation de suivi plutôt qu'au terme du traitement**

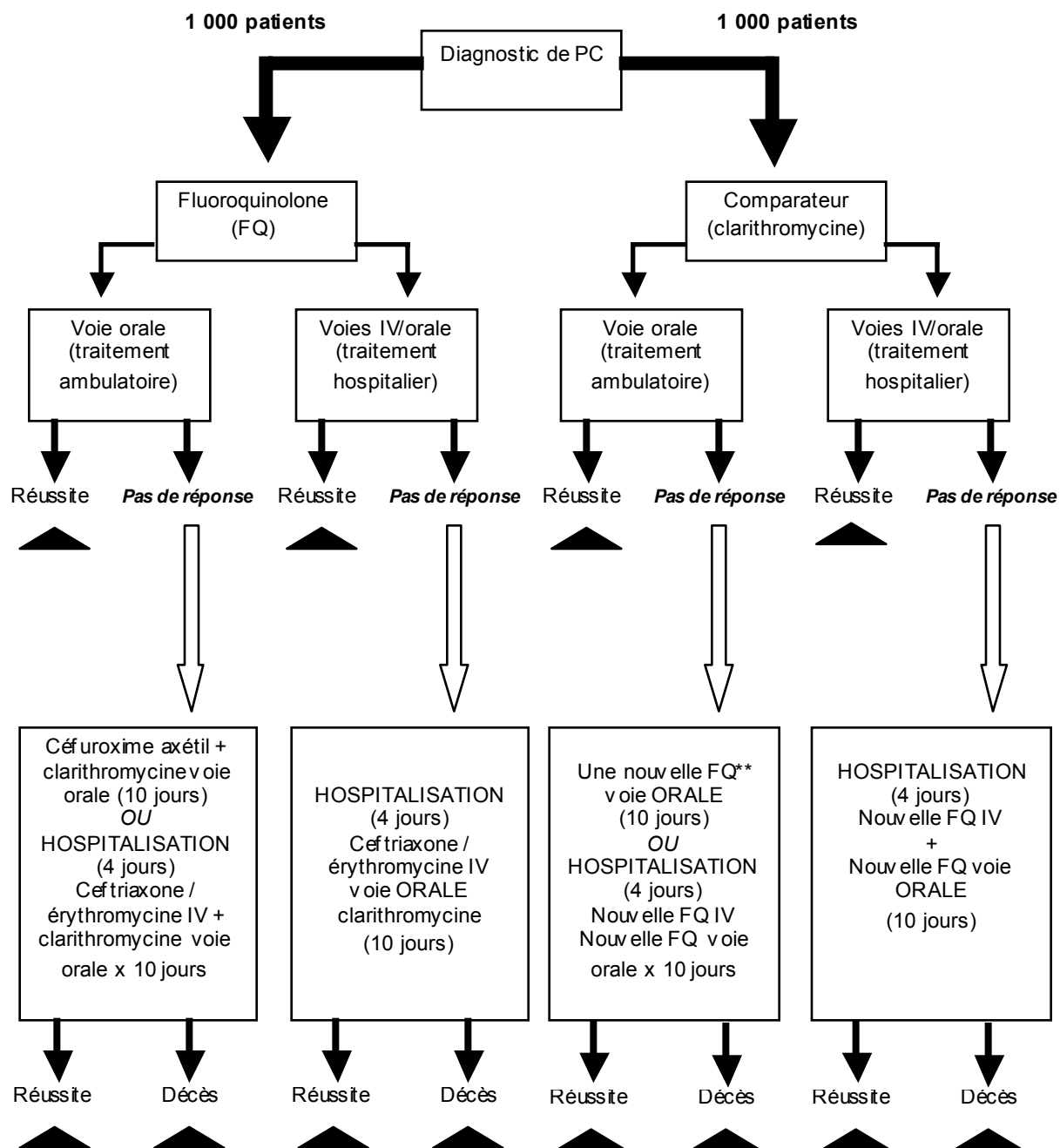
Topkis S, Swarz H, Breisch SA, Maroli AN. Efficacy and safety of grepafloxacin 600 mg daily for 10 days in patients with community-acquired pneumonia. *Clin.Ther.* 1997; 19:975-988.

### **Groupe G : Publication de résultats déjà publiés**

Daniel R. Trovafloxacin vs. high dose amoxicillin in the treatment of community-acquired pneumonia: Results of a multicentre, double-blind study. *Drugs* 1999; 58:304-305.

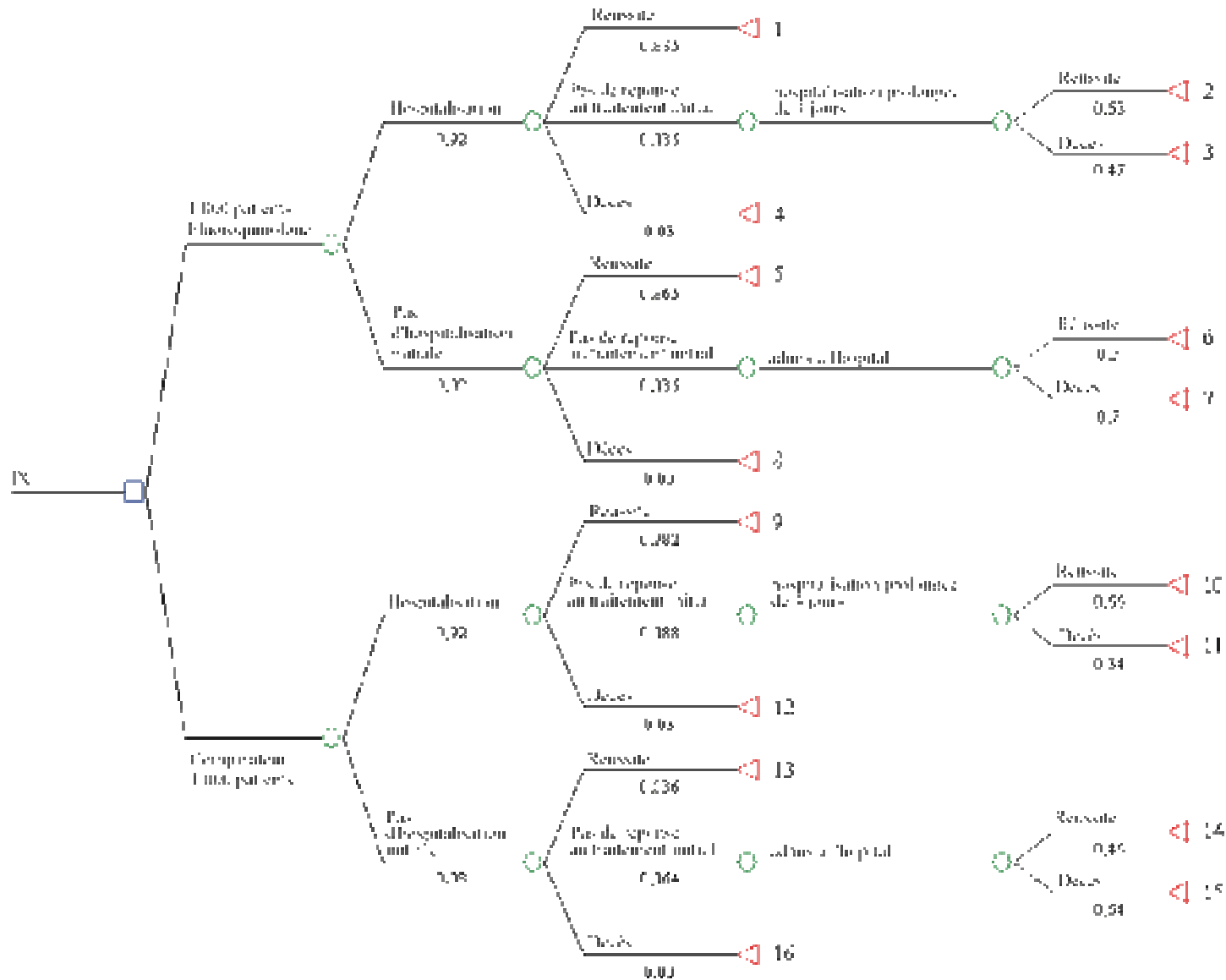
Aubier M, Lode H, Gialdroni GG, Huchon G, Hosie J, Legakis N, et al. Sparfloxacin for the treatment of community-acquired pneumonia: a pooled data analysis of two studies. *J Antimicrob.Chemother.* 1996; 37 Suppl A:73-82.

**FIGURE 1 : Arbre décisionnel du traitement de la pneumonie communautaire**

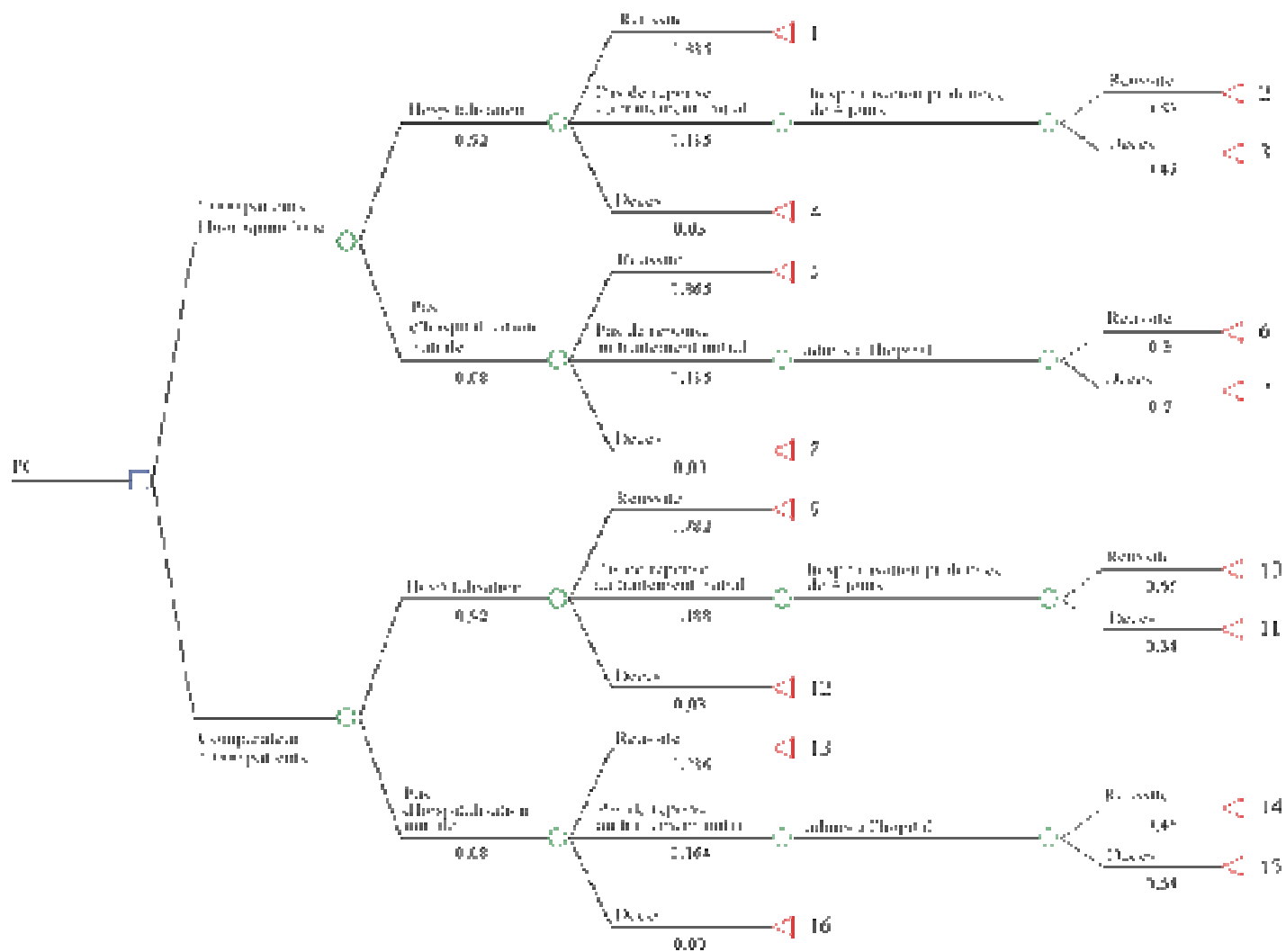


\*\* Quoique les taux de réussite clinique de cet arbre décisionnel soient fondés sur une méta-analyse de toutes les nouvelles FQ disponibles, seule la lévofloxacine était disponible au Canada au moment de la rédaction du présent rapport. Par conséquent, l'estimation du rapport coût-efficacité est basée sur le coût de la lévofloxacine même si « l'effet » correspond à un effet de classe regroupé d'après la méta-analyse.

**FIGURE 2 : Modèle décisionnel de la prise en charge de la pneumonie communautaire (Groupes à faible risque – niveaux Fine I-III)**



**FIGURE 3 : Modèle décisionnel de la prise en charge de la pneumonie communautaire (Groupe à risque modéré – niveau Fine IV)**





**TABLEAU 1 : Synthèse des lignes directrices sur le traitement de la PC**

Groupe de travail canadien sur le traitement de la pneumonie communautaire <sup>5</sup>		Infectious Diseases Society of America <sup>14</sup>	
<b>Traitement ambulatoire</b>			
En l'absence de facteurs modificatifs	<p><b>1<sup>er</sup> recours</b> : un macrolide (érythromycine, azithromycine ou clarithromycine)</p> <p><b>2<sup>e</sup> recours</b> : doxycycline</p>	< 50 ans sans affections concomitantes	(pas nécessairement dans cet ordre) : <ul style="list-style-type: none"> <li>- doxycycline</li> <li>- un macrolide (érythromycine, azithromycine ou clarithromycine)</li> <li>- une fluoroquinolone*</li> </ul>
En présence de facteurs modificatifs (bronchopneumopathie chronique obstructive [BPCO], antibiothérapie ou corticothérapie récente, <i>H. influenzae</i> , macroaspiration)	<p>[BPCO, pas d'antibiothérapie ou de corticothérapie dans les 3 derniers mois] :</p> <p><b>1<sup>er</sup> recours</b> : un nouveau macrolide (azithromycine ou clarithromycine)</p> <p><b>2<sup>e</sup> recours</b> : doxycycline</p> <p>[BPCO, antibiothérapie ou corticothérapie récente] :</p> <p><b>1<sup>er</sup> recours</b> : une fluoroquinolone (gatifloxacin, lévofloxacin, moxifloxacin)</p> <p><b>2<sup>e</sup> recours</b> : amoxicilline/clavulanate + macrolide ou céphalosporine de 2<sup>e</sup> génération + macrolide</p>	> 50 ans ou présence de comorbidité	<ul style="list-style-type: none"> <li>- amoxicilline-clavulanate et une céphalosporine de 2<sup>e</sup> génération (céfuroxime, cefpodoxime, cefprozil) s'il s'agit de <i>S. pneumoniae</i> ou de <i>H. influenzae</i></li> <li>- une fluoroquinolone*</li> </ul> <p>* gatifloxacin, lévofloxacin, moxifloxacin ou une autre fluoroquinolone dotée d'une activité accrue contre <i>S. pneumoniae</i></p>
<b>Traitement en milieu hospitalier</b>			
En unité de soins médicaux généraux	<p><b>1<sup>er</sup> recours</b> : une fluoroquinolone (gatifloxacin, lévofloxacin, moxifloxacin)</p> <p><b>2<sup>e</sup> recours</b> : une céphalosporine de 2<sup>e</sup>, 3<sup>e</sup> ou 4<sup>e</sup> génération + macrolide</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- céfotaxime ou ceftriaxone + macrolide</li> <li>- un β-lactame/inhibiteur de β-lactamase (ampicilline-sulbactam ou pipéracilline-tazobactam) + macrolide</li> <li>- une fluoroquinolone (seule)</li> </ul>
En unité de soins intensifs	<p>Lorsque <i>P. aeruginosa</i> n'est pas en cause :</p> <p><b>1<sup>er</sup> recours</b> : une fluoroquinolone IV + céfotaxime, ceftriaxone ou un β-lactame/inhibiteur de β-lactamase</p> <p><b>2<sup>e</sup> recours</b> : triple thérapie antipseudomonas : β-lactame + aminoglycoside + macrolide</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- céfotaxime ou ceftriaxone + macrolide ou fluoroquinolone</li> <li>- un β-lactame/inhibiteur de β-lactamase + macrolide ou fluoroquinolone</li> <li>- Le choix d'une autre option dépend des manifestations de la maladie (p. ex., <i>P. aeruginosa</i> soupçonné, allergie aux β-lactames, aspiration présumée, etc.)</li> </ul>

**TABLEAU 2 : Critères de sélection des études aux fins de l'examen clinique**

<b>Critères d'inclusion</b>	<b>Critères d'exclusion</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Essai clinique à répartition aléatoire</li><li>• Gatifloxacine, grépafloracine, lévofloxacine, moxifloxacine, sparfloxacine, trovafloxacine comparées entre elles ou avec un antibiotique approprié, quelle que soit la dose ou la voie d'administration, pourvu que la durée du traitement soit d'au moins 7 jours.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Infection respiratoire nosocomiale ou acquise en centre d'accueil et d'hébergement</li><li>• Personnes infectées par le VIH ou immunodéprimées ou atteintes de mucoviscidose</li></ul>

**TABLEAU 3 : Coûts sur lesquels repose l'analyse économique**

Variables	Valorisation	Source
<b>ANALYSE DE MINIMISATION DES COÛTS</b>		
Traitement oral ambulatoire par une fluoroquinolone dont l'utilisation est autorisée au Canada : lévofloxacine 500 mg par jour; gatifloxacine 400 mg par jour; moxifloxacine 400 mg par jour.	5,51 \$ / jour	MEDIS, grossiste en produits pharmaceutiques (liste de mai à juillet 2001)
Traitement oral ambulatoire par la clarithromycine à raison de 500 mg deux fois par jour.	clarithromycine 6,51 \$ / jour	MEDIS, grossiste en produits pharmaceutiques (liste de mai à juillet 2001)
Traitement oral ambulatoire par des agents comparateurs : amoxicilline / acide clavulanique, 500 mg trois fois par jour + érythromycine base 500 mg quatre fois par jour.	amoxicilline / acide clavulanique 4,54 \$ / jour érythromycine base 0,36 \$ / jour	MEDIS, grossiste en produits pharmaceutiques (liste de mai à juillet 2001)
Traitement oral ambulatoire par des agents comparateurs : céfuroxime axétil à raison de 500 mg deux fois par jour + érythromycine base à la dose de 500 mg quatre fois par jour.	céfuroxime axétil 6,31 \$ / jour érythromycine base 0,36 \$ / jour	MEDIS, grossiste en produits pharmaceutiques (liste de mai à juillet 2001)
Honoraires de pharmacien par exécution d'ordonnance à l'extérieur de l'hôpital (utilisés à la fois dans l'analyse de minimisation des coûts et dans l'analyse coût-efficacité.)	6,00 \$	Honoraires de pharmacien moyens de la province du Manitoba (1998)
<b>ANALYSE COÛT-EFFICACITÉ</b>		
Hospitalisation	422 \$ / jour	Liste des coûts des services de santé au Manitoba, d'après le coût quotidien moyen du traitement de la pneumonie simple (converti en dollars de 1998-1999)
Traitement hospitalier par une fluoroquinolone IV (lévofloxacine à raison de 500 mg par jour par voie IV).	34 \$ / jour	MEDIS, grossiste en produits pharmaceutiques (liste de février à avril 2000)
Traitement hospitalier par l'association d'une céphalosporine et d'un macrolide par voie IV (céftriaxone 1-2 g IV par jour + érythromycine 500 mg IV aux six heures).	Céftriaxone 34 \$ / jour érythromycine 9 \$ / jour	MEDIS, grossiste en produits pharmaceutiques (liste de février à avril 2000)
Traitement oral ambulatoire par une fluoroquinolone (lévofloxacine à raison de 500 mg par jour par voie orale).	5,26 \$ / jour	MEDIS, grossiste en produits pharmaceutiques (liste de février à avril 2000)
Traitement oral ambulatoire par l'association d'une céphalosporine et d'un macrolide (céfuroxime axétil 500 mg deux fois par jour + clarithromycine, 500 mg deux fois par jour).	Céfuroxime axétil 5,73 \$ / jour clarithromycine 6,62 \$ / jour	MEDIS, grossiste en produits pharmaceutiques (liste de février à avril 2000)

**TABLEAU 4 : Description des fluoroquinolones et des antibiotiques comparateurs administrés par voie orale**

Fluoroquinolones		Antibiotiques comparateurs <sup>†</sup>	
Médicament	Nombre d'études	Médicament	Nombre d'études
Sparfloxacin (Zagam <sup>®</sup> ) (non disponible au Canada)	5	Macrolides Érythromycine (1) Roxithromycine (1) Clarithromycine (5)	7
Trovafloxacin (Trovan <sup>®</sup> ) (disponible au Canada; la FDA préconise de limiter son emploi en raison de son hépatotoxicité grave)	4	Amoxicilline	3
Lévofloxacin (Levaquin <sup>®</sup> ) (disponible au Canada)	1	Céphalosporines (2 <sup>e</sup> génération)	2
Gatifloxacin (Tequin <sup>MC</sup> ) (disponible au Canada)	1	Amoxicilline/acide clavulanique	1
Grépafloracin (Raxar <sup>®</sup> ) (retirée du marché canadien en octobre 1999)	1		
Moxifloxacin (Avelox <sup>®</sup> ) (disponible au Canada depuis la fin de 2000)	1		
	13		13

\*NOTE : une étude comprend deux groupes d'intervention ayant recours à un antibiotique comparateur.

† Dans bien des études, on combine une céphalosporine et un macrolide, mais les résultats ne sont pas présentés de façon distincte par rapport au comparateur de première intention.

**TABLEAU 5 : Résultats de la méta-analyse des études comparant une fluoroquinolone et un antibiotique comparateur, administrés par voie orale**

Résultat mesuré	Nombre d'études	Nombre de patients	ER (IC de 95 %)	NPT	Hétérogénéité (df)
<b>Résultat PRINCIPAL (réussite clinique)</b>					
Réussite clinique <i>Analyse en intention de traitement</i>	8	3 131	1,7 % (-1,4 %, 4,8 %) NS	59	$\chi^2(7) = 8,43$ $p = 0,30$
Réussite clinique <i>Analyse des personnes évaluables</i>	12	3 944	2,9 % (0,5 %, 5,3 %) SIGN.	34	$\chi^2(11) = 18,13$ $p = 0,08$
<b>Le résultat de la réussite clinique STRATIFIÉ selon l'antibiotique et le micro-organisme en cause</b>					
Antibiotiques dont l'utilisation est autorisée au Canada (sans restriction) <u>gatifloxacin</u> e et <u>moxifloxacin</u> e <i>Analyse des personnes évaluables</i>	2	737	-0,2 % (-4,8 %, 4,5 %) NS	SO	$\chi^2(1) = 1,8$ $p = 0,18$
Antibiotique particulier <u>trovafloxacin</u> e <i>Analyse des personnes évaluables</i>	4	1 188	2,2 % (-0,7 %, 5,1 %) NS	45	$\chi^2(3) = 2,40$ $p = 0,49$
Antibiotique particulier <u>sparfloxacin</u> e <i>Analyse en intention de traitement</i>	5	2 519	2,3 % (-1,8 %, 6,5 %) NS	43	$\chi^2(5) = 8,01$ $p = 0,16$
<i>Analyse des personnes évaluables</i>	5	2 054	4,9 % (0,6 %, 9,2 %) SIGN.	20	$\chi^2(5) = 10,2$ $p = 0,07$
Micro-organisme en cause <u>S. pneumoniae</u> <i>Analyse des personnes évaluables</i>	9	652	2,4 % (-2,0 %, 6,8 %) NS	42	$\chi^2(8) = 0,10$ $p = 0,99$
Micro-organisme en cause <u>H. influenzae</u> <i>Analyse des personnes évaluables</i>	8	473	7,6 % (2,5 %, 12,7 %) SIGN.	13	$\chi^2(7) = 3,24$ $p = 0,86$
Micro-organisme en cause <u>micro-organismes atypiques</u> <i>Analyse des personnes évaluables</i>	6	425	0,4 % (-6,7 %, 7,5 %) NS	250	$\chi^2(5) = 8,58$ $p = 0,13$
<b>EFFETS INDÉSIRABLES</b>					
Taux d'effets indésirables <i>Analyse en intention de traitement</i>	8	3 359	RIA = 1,03 (0,89, 1,20) NS	SO	$\chi^2(2) = 0,44$ $p = 0,80$
<b>ANALYSE DE SENSIBILITÉ : solidité du résultat principal selon la qualité de l'étude</b>					
Réussite clinique <u>Études de piètre qualité</u> <i>Analyse des personnes évaluables</i>	3	876	1,1 % (-2,3 %, 4,4 %) NS	91	$\chi^2(2) = 0,44$ $p = 0,80$
Réussite clinique <u>Études de qualité moyenne</u> <i>Analyse des personnes évaluables</i>	9	3 068	3,7 % (0,5 %, 6,9 %) SIGN.	27	$\chi^2(8) = 16,23$ $p = 0,04$

Réussite clinique : guérison ou amélioration; PVT : analyse selon le principe de vouloir traiter; ER : écart de risque (ou écart de l'effet en pourcentage); NPT : nombre de personnes à traiter; NS : non significatif; RIA : ratio d'incidence approché ; SIGN. : significatif; SO : sans objet.

**TABLEAU 6 : Résultats de la méta-analyse des études comparant des fluoroquinolones et d'autres antibiotiques en administration IV/orale**

Résultat mesuré	Nombre d'études	Nombre de patients	ER (IC de 95 %)	NPT	Hétérogénéité (df)
<b>Résultat PRINCIPAL (réussite clinique)</b>					
Réussite clinique <i>Analyse des personnes évaluables</i>	3	1 023	5,4 % (2,1 %, 8,6 %) SIGN.	19	$\chi^2(2) = 0,74$ $p = 0,69$
<b>Le résultat de la réussite clinique STRATIFIÉ selon le micro-organisme en cause</b>					
Micro-organisme en cause <u><i>S. pneumoniae</i></u> <i>Analyse des personnes évaluables</i>	3	158	1,0 % (-6,7 %, 8,7 %) NS	100	$\chi^2(2) = 1,40$ $p = 0,50$
Micro-organisme en cause <u><i>H. influenzae</i></u> <i>Analyse des personnes évaluables</i>	3	149	14,0 % (4,7 %, 23,3 %) SIGN.	7	$\chi^2(2) = 3,69$ $p = 0,16$
Micro-organisme en cause <u>Micro-organismes atypiques</u> <i>Analyse des personnes évaluables</i>	3	224	5,4 % (-0,9 %, 11,7 %) NS	19	$\chi^2(2) = 0,11$ $p = 0,95$

Réussite clinique : guérison ou amélioration; PVT : analyse selon le principe de vouloir traiter; ER : écart de risque (ou écart de l'effet en pourcentage); NPT : nombre de personnes à traiter; SO : sans objet.

**TABLEAU 7 : Conséquences chez les patients à FAIBLE RISQUE (niveaux I à III) de mortalité due à la PC, exprimées en tant que probabilité (Pr) de survenue**

Conséquences	Pr Fluoro quinolones (FQ)	Pr Antibiotique comparateur	Source de données
Réussite de l'antibiothérapie de premier recours (malade hospitalisé, traité par voie IV puis par voie orale).	0,947	0,894	Méta-analyse (écart de risque de 5,4 %)
Réussite de l'antibiothérapie de premier recours (malade non hospitalisé d'abord, traité par voie orale).	0,916	0,887	Méta-analyse (écart de risque de 2,9 %)
Antibiothérapie de premier recours : pas de réponse au traitement initial (lorsque le malade est hospitalisé).	0,053	0,106	= 1 – (taux de réussite) FQ = 1 – (0,947) = 0,053 Comparateur = 1 – (0,894) = 0,106
Antibiothérapie de premier recours : pas de réponse au traitement initial (lorsque le malade n'est pas d'abord hospitalisé).	0,084	0,113	= 1 – (taux de réussite) FQ = 1 – (0,916) = 0,084 Comparateur = 1 – (0,887) = 0,113
Proportion des patients traités en milieu hospitalier (voie IV suivie de orale)	0,33	0,33	Cohorte de l'étude Pneumonia PORT; proportion de patients des niveaux I à III hospitalisés (mentionnée au tableau 3, p. 248) <sup>26</sup>
Proportion de patients traités en clinique externe (par voie orale)	$1 - 0,33 = 0,67$	$1 - 0,33 = 0,67$	
Hospitalisation par suite de l'absence de réponse au traitement ambulatoire	0,082	0,082	Cohorte de l'étude Pneumonia PORT; proportion de patients de niveau II hospitalisés subséquemment (mentionnée au tableau 4, p. 248) <sup>26</sup>
Décès par suite de l'absence de réponse au traitement de premier recours en milieu hospitalier	0,18	0,09	Cohorte de l'étude Pneumonia PORT; proportion de patients des niveaux I à III hospitalisés (mentionnée au tableau 3, p. 248) <sup>26</sup>
Décès par suite de l'absence de réponse au traitement de premier recours en clinique externe	0,6	0,43	Cohorte de l'étude Pneumonia PORT; proportion de patients des niveaux I à III traités en clinique externe (mentionnée au tableau 3, p. 248) <sup>26</sup>

\*\* Lorsque 1 000 patients souffrant de PC sont traités soit par une fluoroquinolone, soit par un antibiotique comparateur, et que trois (3) d'entre eux, dans chaque groupe d'intervention, (patients initialement hospitalisés ou non) décèdent, cela correspond à 3/330 ou 0,9 % et à 3/670 ou 0,4 %. Se reporter à la figure 2 et au tableau 9.

**TABLEAU 8 : Coûts attribuables aux patients à FAIBLE RISQUE (niveaux I à III) et à RISQUE MODÉRÉ (niveau IV) de mortalité due à la PC**

Coûts par patient, par événement	Fluoro quinolones (FQ)	Antibiotique comparateur	Source
Coûts de l'hospitalisation et du traitement (antibiotique de premier recours)	1 883 \$CAN*	1 932 \$CAN	Liste des coûts des services de santé au Manitoba et MEDIS, grossiste en produits pharmaceutiques
Groupe de FQ : hosp. 4 jr (422 \$/jr) = 1 688 \$; lévo. IV x 4 jr (34 \$/jr) = 136 \$ Groupe de FQ : lév.o. x 10 jr (orale) à la maison x 5,26 \$/jr + honoraires de 6 \$ = 59 \$ Groupe de FQ : 1 688 \$ + 136 \$ + 59 \$ = 1 883 \$		Autre groupe : hosp. de 4 jr (422 \$/jr) = 1 688 \$; ceftriax./érythro. x 4 jr (43 \$/jr) = 172 \$ Autre groupe : clarithro. x 10 jr (orale) à la maison x 6,62 \$/jr + honoraires de 6 \$ = 72 \$ Autre groupe : 1 688 \$ + 172 \$ + 72 \$ = 1 932 \$	
Coûts du traitement ambulatoire	59 \$	72 \$	MEDIS, grossiste en produits pharmaceutiques
Groupe de FQ : lév.o. 5,26 \$/jr x 10 jours + honoraires de 6 \$ = 59 \$		Autre groupe : clarithro. 6,62 \$/jr x 10 jours + honoraires de 6 \$ = 72 \$	
Non-réponse au traitement hospitalier suivi d'une modification du traitement hospitalier	2 844 \$	2 813 \$	
Groupe de FQ : hosp. 2 jr (422 \$/jr) + lévo. 2 jr (34 \$/jr) = 912 \$ Groupe de FQ : hosp. 4 jr (422 \$/jr) + ceftriax./érythro. 4 jr (43 \$/jr) = 1 860 \$ Groupe de FQ : clarithro. 10 jr (orale) 6,62 \$/jr x 10 jours + honoraires de 6 \$ = 72 \$ Groupe de FQ : 912 \$ + 1 860 \$ + 72 \$ = 2 844 \$		Autre groupe : hosp. 2 jr (422 \$/jr) + ceftriax./érythro. 2 jr (43 \$/jr) = 930 \$ Autre groupe : hosp. 4 jr (422 \$/jr) + lévo. 4 jr (34 \$/jr) = 1 824 \$ Autre groupe : lév.o. 10 jr (orale) à la maison x 5,26 \$/jr + honoraires de 6 \$ = 59 \$ Autre groupe : 930 \$ + 1 824 \$ + 59 \$ = 2 813 \$	
Traitement hospitalier par suite de l'absence de réponse au traitement ambulatoire	1 991 \$	1 955 \$	Liste des coûts des services de santé au Manitoba et MEDIS, grossiste en produits pharmaceutiques
Groupe de FQ : lév.o. 5,26 \$/jr x 10 jours + honoraires de 6 \$ = 59 \$ Groupe de FQ : hosp. 4 jr (422 \$/jr) + ceftriax./érythro. 4 jr (43 \$/jr) = 1 860 \$ Groupe de FQ : clarithro. 10 jr (orale) 6,62 \$/jr x 10 jours + honoraires de 6 \$ = 72 \$ Groupe de FQ : 59 \$ + 1 860 \$ + 72 \$ = 1 991 \$		Autre groupe : clarithro. 6,62 \$/jr x 10 jours + honoraires de 6 \$ = 72 \$ Autre groupe : hosp. 4 jr (422 \$/jr) + lévo. 4 jr (34 \$/jr) = 1 824 \$ Autre groupe : lév.o. 10 jr (orale) à la maison x 5,26 \$/jr + honoraires de 6 \$ = 59 \$ Autre groupe : 72 \$ + 1 824 \$ + 59 \$ = 1 955 \$	
Absence de réponse au traitement ambulatoire (après 4 jours), nouveau traitement ambulatoire (pendant 10 jours)	195 \$	131 \$	MEDIS, grossiste en produits pharmaceutiques
Groupe de FQ : lév.o. 5,26 \$/jr x 10 jours + honoraires de 6 \$ = 59 \$ Groupe de FQ : (clarithro. 6,62 \$/jr + céfuroxime 5,73 \$/jr) x 10 jours + honoraires de 12 \$ (2 x 6 \$) = 136 \$ Groupe de FQ : 59 \$ + 136 \$ = 195 \$		Autre groupe : clarithro. 6,62 \$/jr x 10 jours + honoraires de 6 \$ = 72 \$† Autre groupe : lév.o. 5,26 \$/jr x 10 jours + honoraires de 6 \$ = 59 \$ Autre groupe : 72 \$ + 59 \$ = 131 \$	

\* Dans le présent tableau, tous les montants sont exprimés en dollars canadiens de 2000.

† Même si l'on estime que le traitement est modifié par suite de l'absence de réponse après 4 jours, l'ordonnance originale indique une quantité de médicaments suffisante pour 10 jours.



**TABLEAU 9 : Coûts et conséquences de chacune des branches de l'arbre décisionnel (patients à FAIBLE RISQUE de mortalité due à la PC)**

Issue de l'arbre décisionnel	Décision		Probabilité [Pr] de survenue				Coûts par résultat	Nombre de patients sur 1 000 traités par le médicament	Coût*/1 000 personnes traitées par le médicament
			Réussite ou non-réponse	Hospitalisation	Réussite	Décès			
1	FQ	O (0,33)	Réussite 0,947				1 883 \$	313	588 456 \$
2	FQ	O (0,33)	Non-rép. 0,053	Prolongée	Réussite 0,82		2 844 \$	14	40 788 \$
3	FQ	O (0,33)	Non-rép. 0,053	Prolongée		Décès 0,18	2 844 \$	3	8 953 \$
4	FQ	O (0,33)				Décès 0,00	1 883 \$	0	0 \$
<b>TOTAL</b>								<b>330</b>	<b>638 198 \$</b>
5	FQ	N (0,67)	Réussite 0,916				59 \$	614	36 209 \$
6	FQ	N (0,67)	Non-rép. 0,084	O 0,082	Réussite 0,4		1 991 \$	2	3 675 \$
7	FQ	N (0,67)	Non-rép. 0,084	O 0,082		Décès 0,6	1 991 \$	3	5 513 \$
8	FQ	N (0,67)	Non-rép. 0,084	N 0,918	Réussite 1,0		195 \$	51	10 075 \$
9	FQ	N (0,67)	Non-rép. 0,084	N 0,918		Décès 0,0	195 \$	0	0 \$
10	FQ	N (0,67)				Décès 0,0	59 \$	0	0 \$
<b>TOTAL</b>								<b>670</b>	<b>55 473 \$</b>
11	Autre	O (0,33)	Réussite 0,894				1 932 \$	295	569 979 \$
12	Autre	O (0,33)	Non-rép. 0,106	Prolongée	Réussite 0,91		2 813 \$	32	89 543 \$
13	Autre	O (0,33)	Non-rép. 0,106	Prolongée		Décès 0,09	2 813 \$	3	8 856 \$
14	Autre	O (0,33)				Décès 0,00	1 932 \$	0	0 \$
<b>TOTAL</b>								<b>330</b>	<b>668 377 \$</b>
15	Autre	N (0,67)	Réussite 0,887				72 \$	594	42 789 \$
16	Autre	N (0,67)	Non-rép. 0,113	O 0,082	Réussite 0,57		1 955 \$	3	6 918 \$
17	Autre	N (0,67)	Non-rép. 0,113	O 0,082		Décès 0,43	1 955 \$	3	5 219 \$
18	Autre	N (0,67)	Non-rép. 0,113	N 0,918	Réussite 1,00		131 \$	70	9 105 \$
19	Autre	N (0,67)	Non-rép. 0,113	N 0,918		Décès 0,00	131 \$	0	0 \$
20	Autre	N (0,67)				Décès 0,00	72 \$	0	0 \$
<b>TOTAL</b>								<b>670</b>	<b>64 031 \$</b>

\*Le tableur électronique a arrondi tous les nombres de cette colonne; O = oui; N = non

**TABLEAU 10 : Coûts et conséquences (efficacité pratique) du traitement par les fluoroquinolones chez les patients à FAIBLE RISQUE (niveaux I à III) de mortalité due à la PC**

Stratégie	Données (du tableau 9)		Comparaison incrémentale		
	Coût / (\$CAN)	Réussites initiales	Coût (\$CAN)	Réussites	Coût par patient traité
Emploi de fluoroquinolones chez des patients souffrant de PC traités <i>en milieu hospitalier</i>	638 198 \$CAN	313 <sup>1</sup>			
Emploi d'antibiotiques comparateurs chez des patients souffrant de PC traités <i>en milieu hospitalier</i>	668 377 \$CAN	295	(30 179 \$CAN)	18	(91 \$CAN)**
Emploi de fluoroquinolones chez des patients souffrant de PC traités <i>en clinique externe</i>	55 473 \$CAN	614			
Emploi d'antibiotiques comparateurs chez des patients souffrant de PC traités <i>en clinique externe</i>	64 031 \$CAN	594	(8 558 \$CAN)	20	(13 \$CAN)

\* Sur 1 000 patients dans chaque groupe d'intervention, 330 sont traités en milieu hospitalier et 670 font l'objet d'un traitement ambulatoire.

\*\* Économies de 91 \$CAN par patient traité = 30 179 \$CAN / 330

<sup>1</sup> Voir le tableau 9 concernant cette donnée.

**TABLEAU 11 : Conséquences chez les patients à RISQUE MODÉRÉ (niveau IV) de mortalité due à la PC, exprimées en tant que probabilité (Pr) de survenue**

Conséquences	Fluoroquinolones (FQ) Pr	Antibiotique comparateur Pr	Source des données
Réussite de l'antibiothérapie de premier recours (malades hospitalisés, traités par voie IV puis par voie orale)	0,835	0,782	Méta-analyse reposant sur les écarts; écart de risque de 5,4 %
Réussite de l'antibiothérapie de premier recours (malades non hospitalisés initialement, traités par voie orale)	0,865	0,836	Méta-analyse reposant sur les écarts; écart de risque de 2,9 %
Antibiothérapie de premier recours : non-réponse au traitement initial (en milieu hospitalier)	0,135	0,188	Tirées de diverses sources de « taux de non-réponse au traitement initial » afin de corriger les taux de réussite (des patients à faible risque) à la baisse, d'après les données probantes <sup>84-88</sup> .
Antibiothérapie de premier recours : non-réponse au traitement initial (lorsque les malades ne sont pas hospitalisés initialement)	0,135	0,164	
Décès par suite de l'absence de réponse au traitement de premier recours en milieu hospitalier	0,47	0,34	Cohorte de l'étude Pneumonia PORT; proportion de patients de niveau IV hospitalisés (mentionnée au tableau 3, p. 248) <sup>26</sup>
Décès par suite de l'absence de réponse au traitement de premier recours en clinique externe	0,7	0,54	Cohorte de l'étude Pneumonia PORT; proportion de patients de niveau IV traités en clinique externe (mentionnée au tableau 3, p. 248) <sup>26</sup>

\*\* Lorsque 1 000 patients souffrant de PC sont traités soit par une fluoroquinolone, soit par un antibiotique comparateur, 58 décèdent dans le groupe d'intervention « hospitalisés initialement » (cela correspond à 58/920 ou 0,93 %) et 7 décèdent dans le groupe d'intervention « non hospitalisés initialement » (cela correspond à 7/80 ou 0,93 %). Se reporter à la figure 3 et au tableau 13.



**TABLEAU 12 : Coûts et conséquences de chacune des branches de l'arbre décisionnel (patients à RISQUE MODÉRÉ de mortalité due à la PC)**

Issue de l'arbre décisionnel	Décision		Probabilité				Coût par résultat	Nombre de patients sur 1 000 traités par le médicament	Coût*1 000 personnes traitées par le médicament	
	N°	Médicament	Hospitalisation (Pr)	Réussite ou non-réponse	Hospitalisation	Réussite				Décès
	1	FQ	O (0,92)	Réussite 0,835				1 883 \$	768	1 446 521 \$
	2	FQ	O (0,92)	Non-rép. 0,135	Prolongée	Réussite 0,53		2 844 \$	66	187 209 \$
	3	FQ	O (0,92)	Non-rép. 0,135	Prolongée		Décès 0,47	2 844 \$	58	166 016 \$
	4	FQ	O (0,92)				Décès 0,03	1 883 \$	28	51 971 \$
<b>TOTAL</b>									<b>920</b>	<b>1 851 716 \$</b>
	5	FQ	N (0,08)	Réussite 0,865				59 \$	69	4 083 \$
	6	FQ	N (0,08)	Non-rép. 0,135	Admission	Réussite 0,3		1 991 \$	3	6 451 \$
	7	FQ	N (0,08)	Non-rép. 0,135	Admission		Décès 0,7	1 991 \$	8	15 052 \$
	8	FQ	N (0,08)				Décès 0,00	59 \$	0	0 \$
<b>TOTAL</b>									<b>80</b>	<b>25 586 \$</b>
	9	Autre	O (0,92)	Réussite 0,782				1 932 \$	719	1 389 958 \$
	10	Autre	O (0,92)	Non-rép. 0,188	Prolongée	Réussite 0,66		2 813 \$	115	321 114 \$
	11	Autre	O (0,92)	Non-rép. 0,188	Prolongée		Décès 0,34	2 813 \$	58	165 422 \$
	12	Autre	O (0,92)				Décès 0,03	1 932 \$	28	53 323 \$
<b>TOTAL</b>									<b>920</b>	<b>1 929 818 \$</b>
	13	Autre	N (0,08)	Réussite 0,836				72 \$	67	4 815 \$
	14	Autre	N (0,08)	Non-rép. 0,164	Admission	Réussite 0,46		1 955 \$	6	11 799 \$
	15	Autre	N (0,08)	Non-rép. 0,164	Admission		Décès 0,54	1 955 \$	7	13 851 \$
	16	Autre	N (0,08)				Décès 0,00	72 \$	0	0 \$
<b>TOTAL</b>									<b>80</b>	<b>30 465 \$</b>

\* Le tableur électronique a arrondi tous les nombres de cette colonne.; O = oui; N = non.

**TABLEAU 13 : Coûts et conséquences (efficacité pratique) du traitement par les fluoroquinolones chez les patients à RISQUE MODÉRÉ (niveau IV) de mortalité due à la PC**

Stratégie	Données (du tableau 12)		Comparaison incrémentale		
	Coût (\$)	Réussites initiales	Coût (\$)	Réussites	Coût par patient traité
Emploi de fluoroquinolones chez des patients souffrant de PC traités <i>en milieu hospitalier</i>	1 851 716	768 <sup>2</sup>			
Emploi d'antibiotiques comparateurs chez des patients souffrant de PC traités <i>en milieu hospitalier</i>	1 929 818	719	(78 102 \$CAN)	49	(85 \$CAN)**
Emploi de fluoroquinolones chez des patients souffrant de PC traités <i>en clinique externe</i>	25 586	69			
Emploi d'antibiotiques comparateurs chez des patients souffrant de PC traités <i>en clinique externe</i>	30 465	67	(4 879 \$CAN)	2	(61 \$CAN)

\* Sur 1 000 patients dans chaque groupe d'intervention, 920 sont traités en milieu hospitalier alors que 80 font l'objet d'un traitement ambulatoire.

\*\* Économies de 85 \$CAN par patient traité = 78 102 \$CAN/ 920.

<sup>2</sup> Voir le tableau 12 concernant cette donnée.

**TABLEAU 14 : Analyses de sensibilité (patients à FAIBLE RISQUE)**

Conséquences	Fluoroquinolones (FQ)	Autres antibiotiques	Source
Réussite de l'antibiothérapie de premier recours (malades hospitalisés, traités par voie IV, puis par voie orale).	0,947 Gamme 0,861-1,0	0,894 Gamme 0,808-0,98	Méta-analyse Gamme fondée sur le plus vaste écart de risque (8,6 %)
Réussite de l'antibiothérapie de premier recours (malades non hospitalisés initialement, traités par voie orale).	0,916 Gamme 0,83-1,0	0,887 Gamme 0,801-0,973	
Antibiothérapie de premier recours : absence de réponse au traitement initial (chez les malades hospitalisés).	0,053 Gamme 0,0-0,139	0,106 Gamme 0,02-0,192	= 1 – (taux de réussite) FQ = 1 – (0,947) = 0,053
Antibiothérapie de premier recours : non-réponse au traitement initial (chez les malades non hospitalisés initialement).	0,084 Gamme 0,0-0,17	0,113 Gamme 0,027-0,199	= 1 – (taux de réussite) FQ = 1 – (0,916) = 0,084
Décision de traiter d'abord en milieu hospitalier	0,33 Gamme 0,16-0,50	0,33 Gamme 0,16-0,50	Étude Pneumonia PORT <sup>26</sup> La gamme est de ± 50 % de l'estimation ponctuelle (0,33 / 2 ± 0,165).
Décision de traiter d'abord en clinique externe	1 - 0,33 = 0,67 Gamme 0,50 – 0,84	1 – 0,33 = 0,67 Gamme 0,50 – 0,84	
Hospitalisation par suite de l'absence de réponse au traitement ambulatoire	0,082 Gamme 0,041-0,123	0,082 Gamme 0,041-0,123	Étude Pneumonia PORT <sup>26</sup> La gamme est de ± 50 % de l'estimation ponctuelle (0,082 / 2 ± 0,041).
Coûts	Fluoroquinolones (FQ)	Autres antibiotiques	Source d'information
Coûts de l'hospitalisation et du traitement (antibiotique de premier recours)	1 883 \$CAN* Gamme (942 \$-3 766 \$)	1 932 \$CAN Gamme (966 \$-3 864 \$)	Liste des coûts des services de santé au Manitoba et MEDIS, grossiste en produits pharmaceutiques. La gamme est réduite de moitié et augmentée du double.
Coûts du traitement ambulatoire	59 \$ (30 \$-118 \$)	72 \$ (36 \$-144 \$)	MEDIS, grossiste en produits pharmaceutiques. La gamme est réduite de moitié et augmentée du double.
Échec du traitement hospitalier suivi d'un nouveau traitement hospitalier	2 844 \$ (1 422 \$-5 688 \$)	2 813 \$ (1 407 \$-5 626 \$)	Liste des coûts des services de santé au Manitoba et MEDIS, grossiste en produits pharmaceutiques. La gamme est réduite de moitié et augmentée du double.
Traitement hospitalier par suite de l'échec du traitement ambulatoire	1 991 \$ (996 \$-3 982 \$)	1 955 \$ (978 \$-3 910 \$)	Liste des coûts des services de santé au Manitoba et MEDIS, grossiste en produits pharmaceutiques. La gamme est réduite de moitié et augmentée du double.
Échec du traitement ambulatoire (après 4 jours) suivi d'un nouveau traitement ambulatoire (pendant 10 jours)	195 \$ (98 \$-390 \$)	131 \$ (66 \$-262 \$)	Liste des coûts des services de santé au Manitoba et MEDIS, grossiste en produits pharmaceutiques. La gamme est réduite de moitié et augmentée du double.

\* Dans ce tableau, tous les montants sont en dollars canadiens de 2000.

**TABLEAU 15 : Analyses de sensibilité (patients à RISQUE MODÉRÉ)**

Conséquences	Fluoroquinolones (FQ)	Autres antibiotiques	Source
Réussite de l'antibiothérapie de premier recours (malades hospitalisés, traités par voie IV puis par voie orale).	0,835 Gamme 0,749-0,921	0,782 Gamme 0,696-0,868	Méta-analyse Gamme fondée sur le plus vaste écart de risque (8,6 %).
Réussite de l'antibiothérapie de premier recours (malades non hospitalisés initialement, traités par voie orale).	0,865 Gamme 0,779-0,951	0,836 Gamme 0,75-0,922	
Antibiothérapie de premier recours : non-réponse au traitement initial (chez les malades hospitalisés).	0,135 Gamme 0,049-0,221	0,188 Gamme 0,102-0,274	= 1 – (taux de réussite + taux de mortalité) FQ = 1 – (0,835 + 0,03) = 0,135
Antibiothérapie de premier recours : non-réponse au traitement initial (chez les malades non hospitalisés initialement).	0,135 Gamme 0,049-0,221	0,164 Gamme 0,102-0,274	= 1 – (taux de réussite) FQ = 1 – (0,865) = 0,135
Décision de traiter d'abord en milieu hospitalier	0,92 Gamme 0,46-1,0	0,92 Gamme 0,46-1,0	Étude Pneumonia PORT <sup>26</sup> La gamme est de ± 50 % de l'estimation ponctuelle (0,33 / 2 ± 0,46).
Décision de traiter d'abord en clinique externe	1 - 0,92 = 0,08 Gamme 0,00 – 0,54	1 - 0,92 = 0,08 Gamme 0,00 – 0,54	
Coûts	Fluoroquinolones (FQ)	Autres Antibiotiques	Source d'information
Coûts de l'hospitalisation et du traitement (antibiotique de premier recours)	1 883 \$CAN Gamme (942 \$-3 766 \$)	1 932 \$CAN Gamme (966 \$-3 864 \$)	Liste des coûts des services de santé au Manitoba et MEDIS, grossiste en produits pharmaceutiques. La gamme est réduite de moitié et augmentée du double.
Coûts du traitement ambulatoire	59 \$ (30 \$-118 \$)	72 \$ (36 \$-144 \$)	MEDIS, grossiste en produits pharmaceutiques. La gamme est réduite de moitié et augmentée du double.
Échec du traitement hospitalier suivi d'un nouveau traitement hospitalier	2 844 \$ (1 422 \$-5 688 \$)	2 813 \$ (1 407 \$-5 626 \$)	Liste des coûts des services de santé au Manitoba et MEDIS, grossiste en produits pharmaceutiques. La gamme est réduite de moitié et augmentée du double.
Traitement hospitalier par suite de l'échec du traitement ambulatoire	1 991 \$ (996 \$-3 982 \$)	1 955 \$ (978 \$-3 910 \$)	Liste des coûts des services de santé au Manitoba et MEDIS, grossiste en produits pharmaceutiques. La gamme est réduite de moitié et augmentée du double.

\* Dans ce tableau, tous les montants sont en dollars canadiens de 2000.



**TABLEAU 16 : Résultats des analyses de sensibilité unidirectionnelles de la comparaison des FQ à d'autres antibiotiques dans le traitement de la PC chez des patients à FAIBLE RISQUE de mortalité due à la PC et hospitalisés**

Scénario	Comparaison incrémentale	
	Coût \$CAN	Réussites supplémentaires
Scénario de référence	(30 179 \$CAN)**	18
Probabilité élevée de guérison (traitement initial par une FQ) <i>PR : FQ 1,0</i>	(46 987)	35
Faible probabilité de guérison (traitement initial par une FQ) <i>PR : FQ 0,861</i>	(2 906)	(11)
Probabilité élevée de guérison (traitement initial par un autre antibiotique) <i>PR : AUTRE 0,98</i>	(172 269)	(10)
Faible probabilité de guérison (traitement initial par un autre antibiotique) <i>PR : AUTRE 0,808</i>	(55 182)	46
Probabilité élevée de guérison avec chacun des médicaments <i>PR : FQ 1,0 AUTRE 0,98</i>	(21 985)	7
Faible probabilité de guérison avec chacun des médicaments <i>PR : FQ 0,861 AUTRE 0,808</i>	(27 909)	17
Probabilité élevée d'hospitalisation (les deux médicaments) <i>Pr : Hosp. 0,5 Traitement ambulatoire 0,5</i>	(45 727)	27
Faible probabilité d'hospitalisation (les deux médicaments) <i>Pr : Hosp. 0,16 Traitement ambulatoire 0,84</i>	(8 149)	9
Probabilité élevée d'hospitalisation par suite de l'absence de réponse au traitement de premier recours initial ambulatoire (les deux médicaments) <i>Pr : Hosp. 0,123 Poursuite du traitement ambulatoire 0,877</i>	(30 179)	18
Faible probabilité d'hospitalisation par suite de l'absence de réponse au traitement de premier recours ambulatoire initial (les deux médicaments) <i>PR : HOSP. 0,041 POURSUITE DU TRAITEMENT AMBULATOIRE 0,959</i>	(30 179)	18
Probabilité élevée de survie par suite de l'absence de réponse au traitement initial de premier recours (les deux médicaments) <i>Pr : Réussite 0,91 (FQ) Réussite 1,0 (AUTRE)</i>	(30 179)	18
Faible probabilité de survie par suite de l'absence de réponse au traitement initial de premier recours (les deux médicaments) <i>Pr : Réussite 0,41 (FQ) Réussite 0,46 (AUTRE)</i>	(30 179)	18
Augmentation du coût de la FQ seule	21 458	18
Diminution du coût de la FQ seule	(47 091)	18
Augmentation du coût de l'autre antibiotique seul	(99 240)	18
Diminution du coût de l'autre antibiotique seul	19 699	18
Augmentation du coût du traitement hospitalier et du traitement ambulatoire	(60 359)	18
Diminution du coût du traitement hospitalier et du traitement ambulatoire	(14 951)	18

\* Il s'agit des résultats regroupés des 330 patients à faible risque de mortalité qui sont traités en milieu hospitalier.

\*\* Dans ce tableau, tous les montants sont exprimés en dollars canadiens de 2000.

**TABLEAU 17 : Résultats des analyses de sensibilité unidirectionnelles de la comparaison entre une FQ et un autre antibiotique dans le traitement de la PC chez des patients à FAIBLE RISQUE de mortalité et traités en clinique externe**

Scénario	Comparaison incrémentale	
	Coût \$CAN	Réussites supplémentaires
Scénario de référence	(8 558 \$CAN)**	20
Probabilité élevée de guérison (traitement initial par une FQ) <i>Pr : FQ 1,0</i>	(24 501)	76
Faible probabilité de guérison (traitement initial par une FQ) <i>Pr : FQ 0,83</i>	7 764	(38)
Probabilité élevée de guérison (traitement initial par un autre antibiotique) <i>2. PR : AUTRE 0,973</i>	3 460	(38)
Faible probabilité de guérison (traitement initial par un autre antibiotique) <i>Pr : AUTRE 0,801</i>	(20 576)	77
Probabilité élevée de guérison avec chacun des médicaments <i>Pr : FQ 1,0 AUTRE 0,973</i>	(12 483)	18
Faible probabilité de guérison avec chacun des médicaments <i>Pr : FQ 0,83 AUTRE 0,801</i>	(4 254)	19
Probabilité élevée d'hospitalisation (les deux médicaments) <i>3. PR : HOSP. 0,5 TRAITEMENT AMBULATOIRE 0,5</i>	(6 387)	14
Faible probabilité d'hospitalisation (les deux médicaments) <i>4. PR : HOSP. 0,16 TRAITEMENT AMBULATOIRE 0,84</i>	(10 730)	24
Probabilité élevée d'hospitalisation par suite de l'échec du traitement ambulatoire de premier recours (les deux médicaments) <i>Pr : Hosp. 0,123 Poursuite du traitement ambulatoire 0,877</i>	(10 076)	20
Faible probabilité d'hospitalisation par suite de l'absence de réponse au traitement initial ambulatoire de premier recours (les deux médicaments) <i>Pr : Hosp. 0,041 Poursuite du traitement ambulatoire 0,959</i>	(7 040)	20
Probabilité élevée de survie par suite de l'absence de réponse au traitement initial de premier recours (les deux médicaments) <i>Pr : Réussite 0,6 (FQ) Réussite 0,69 (AUTRE)</i>	(8 558)	20
Faible probabilité de survie par suite de l'absence de réponse au traitement initial de premier recours (les deux médicaments) <i>Pr : Réussite 0,5 (FQ) Réussite 0,23 (AUTRE)</i>	(8 558)	20
Augmentation du coût de la FQ seule	21 501	20
Diminution du coût de la FQ seule	(18 943)	20
Augmentation du coût de l'autre antibiotique seul	(45 325)	20
Diminution du coût de l'autre antibiotique seul	16 460	20
Augmentation du coût du traitement hospitalier et du traitement ambulatoire	(17 116)	20
Diminution du coût du traitement hospitalier et du traitement ambulatoire	(3 982)	20

\* Il s'agit des résultats regroupés des 670 patients à faible risque de mortalité qui sont traités en clinique externe.

\*\* Tous les montants de ce tableau sont exprimés en dollars canadiens de 2000.

**TABLEAU 18 : Résultats des analyses de sensibilité unidirectionnelles de la comparaison entre une FQ et un autre antibiotique dans le traitement de la PC chez des patients à RISQUE MODÉRÉ de mortalité et hospitalisés**

Scénario	Comparaison incrémentale	
	Coût \$CAN	Réussites supplémentaires
Probabilité élevée de guérison (traitement initial par une FQ) <i>Pr : FQ 0,921</i>	(154 136)	128
Faible probabilité de guérison (traitement initial par une FQ) <i>Pr : FQ 0,749</i>	(2 067)	(30)
Probabilité élevée de guérison (traitement initial par un autre antibiotique) <i>Pr : AUTRE 0,868</i>	(8 397)	(31)
Faible probabilité de guérison (traitement initial par un autre antibiotique) <i>Pr : AUTRE 0,696</i>	(147 806)	128
Probabilité élevée de guérison avec chacun des médicaments <i>Pr : FQ 0,921 AUTRE 0,868</i>	(84 431)	48
Faible probabilité de guérison avec chacun des médicaments <i>Pr : FQ 0,749 AUTRE 0,696</i>	(71 772)	49
Probabilité élevée d'hospitalisation (les deux médicaments) <i>Pr : Hosp. 1,0 Traitement ambulatoire 0,0</i>	(84 893)	53
Faible probabilité d'hospitalisation (les deux médicaments) <i>Pr : Hosp. 0,46 Traitement ambulatoire 0,54</i>	(39 051)	24
Probabilité élevée de survie par suite du traitement de premier recours (les deux médicaments) <i>Pr : Réussite 0,8 (FQ) Réussite 0,99 (AUTRE)</i>	(78 102)	49
Faible probabilité de survie par suite du traitement de premier recours (les deux médicaments) <i>Pr : Réussite 0,27 (FQ) Réussite 0,33 (AUTRE)</i>	(78 102)	49
Augmentation du coût de la FQ seule	113 836	49
Diminution du coût de la FQ seule	(150 315)	49
Augmentation du coût de l'autre antibiotique seul	(241 212)	49
Diminution du coût de l'autre antibiotique seul	7 770	49
Augmentation du coût du traitement hospitalier et du traitement ambulatoire	156 203	49
Diminution du coût du traitement hospitalier et du traitement ambulatoire	(38 739)	49

\* Il s'agit des résultats regroupés des 920 patients à risque modéré de mortalité qui sont traités en milieu hospitalier.

**TABLEAU 19 : Résultats des analyses de sensibilité unidirectionnelles de la comparaison entre une FQ et un autre antibiotique dans le traitement de la PC chez des patients à RISQUE MODÉRÉ de mortalité et traités en clinique externe**

Scénario	Comparaison incrémentale	
	Coût \$CAN	Réussites supplémentaires
Probabilité élevée de guérison (traitement initial par une FQ) <i>Pr : FQ 0,951</i>	(18 172)	9
Faible probabilité de guérison (traitement initial par une FQ) <i>Pr : FQ 0,779</i>	8 413	(5)
Probabilité élevée de guérison (traitement initial par un autre antibiotique) <i>Pr : AUTRE 0,922</i>	8 076	(5)
Faible probabilité de guérison (traitement initial par un autre antibiotique) <i>Pr : AUTRE 0,75</i>	(17 834)	9
Probabilité élevée de guérison avec chacun des médicaments <i>Pr : FQ 0,951 AUTRE 0,922</i>	(5 216)	2
Faible probabilité de guérison avec chacun des médicaments <i>Pr : FQ 0,779 AUTRE 0,75</i>	(4 542)	2
Probabilité élevée d'hospitalisation (les deux médicaments) <i>Pr : Hosp. 1,0 Traitement ambulatoire 0,0</i>	-	-
Faible probabilité d'hospitalisation (les deux médicaments) <i>Pr : Hosp. 0,46 Traitement ambulatoire 0,54</i>	(32 936)	16
Probabilité élevée de survie par suite du traitement de premier recours (les deux médicaments) <i>Pr : Réussite 0,45 (FQ) Réussite 0,69 (AUTRE)</i>	(4 879)	2
Faible probabilité de survie par suite du traitement de premier recours (les deux médicaments) <i>Pr : Réussite 0,15 (FQ) Réussite 0,23 (AUTRE)</i>	(4 879)	2
Augmentation du coût de la FQ seule	(3 186)	2
Diminution du coût de la FQ seule	(6 462)	2
Augmentation du coût de l'autre antibiotique seul	(7 589)	2
Diminution du coût de l'autre antibiotique seul	(2 833)	2
Augmentation du coût du traitement hospitalier et du traitement ambulatoire	(9 759)	2
Diminution du coût du traitement hospitalier et du traitement ambulatoire	(2 406)	2

\* Il s'agit des résultats regroupés des 80 patients à risque modéré de mortalité qui sont traités en clinique externe.

**TABLEAU 20 : Résultats de l'analyse de minimisation des coûts du traitement oral ambulatoire de 10 jours\***

Fluoroquinolones dont l'utilisation est autorisée au Canada : lévofloxacin 500 mg par jour; gatifloxacin 400 mg par jour; moxifloxacin 400 mg par jour	61 \$CAN
Clarithromycine 500 mg deux fois par jour	71 \$CAN
Amoxicilline / acide clavulanique 500 mg trois fois par jour + érythromycine base 500 mg quatre fois par jour	61 \$CAN
Céfuroxime axétil 500 mg deux fois par jour + érythromycine base 500 mg quatre fois par jour	79 \$CAN

\* Source : MEDIS (liste de mai à juillet 2001). Les sommes indiquées comprennent des honoraires de pharmacien de 6 \$ au regard de chacune des ordonnances de médicament.