

Impact pharmaco-économique de la mise en place du suivi thérapeutique du méthotrexate au CHU Benflis Touhami - Batna.

Pharmacoeconomic impact of methotrexate therapeutic monitoring at Benflis Touhami Batna's University Hospital.

Redouane Amine CHERIF¹, Lyèce YARGUI², Abdelkader AMROUNE³, Youcef LALAYMIA⁴, Mahdia SAIDI⁵, Yamina OUARHLENT⁶

1. Laboratoire de Chimie Analytique, CHU Benflis Touhami, Batna, Algérie.

2. Laboratoire de Biochimie, CHU Mustapha Bacha, Alger, Algérie.

3. Laboratoire de Botanique, CHU Benflis Touhami, Batna, Algérie.

4. Laboratoire de Chimie Minérale, CHU Benflis Touhami, Batna, Algérie.

5. Service d'Hématologie, Centre Anti-Cancer, Batna, Algérie.

6. Service d'Hématologie, CHU Benflis Touhami, Batna, Algérie.

Correspondance à :

Redouane Amine CHERIF
r.cherif@univ-batna2.dz

DOI: <https://doi.org/10.48087/BJM.Soa.2018.5112>

Il s'agit d'un article en libre accès distribué selon les termes de la licence Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0), qui autorise une utilisation, une distribution et une reproduction sans restriction sur tout support ou format, à condition que l'auteur original et la revue soient dûment crédités.

RÉSUMÉ

Objectif : Estimation du coût de l'introduction du suivi thérapeutique du méthotrexate lors des cures à hautes doses. **Méthodes** : Les coûts ont été calculés sur la base des consommations des produits pharmaceutiques utilisés lors des cures à haute dose de méthotrexate sur une année, de janvier à décembre 2016, au niveau du Service d'Hématologie du CHU Benflis Touhami Batna, Algérie. Le coût de l'introduction du suivi thérapeutique du méthotrexate a compris les dépenses relatives à l'achat des kits Siemens Syva EMIT. Les résultats ont permis une comparaison entre le coût du suivi thérapeutique du méthotrexate et le coût des cures. **Résultats** : Les produits pharmaceutiques nécessaires au lancement des cures de méthotrexate à haute dose ont révélé un coût global de 441.591,88 DA alors que le coût du suivi thérapeutique, qui nécessite 6 kits de réactifs par année permettant la surveillance de 90 cures, a été estimé à 410.400,00 DA. **Discussion** : Les résultats de la présente étude impliquent une dépense quasi-équivalente entre le suivi thérapeutique du méthotrexate et le lancement des cures. Cependant, cette évaluation ne s'est limitée qu'au Service d'Hématologie, le seul où sont lancées des cures de méthotrexate à hautes doses au niveau du CHU Batna ce qui explique le rapprochement des dépenses. Mais bien qu'il présente un coût certain, le suivi thérapeutique constitue un investissement justifié par de nombreux avantages qui garantissent un meilleur encadrement des cures et amortissent les dépenses aussi bien sur le court que le long terme.

Mots-clés : Méthotrexate haute dose ; suivi thérapeutique ; pharmaco-économie.

ABSTRACT

Objective: Cost estimate of the introduction of methotrexate therapeutic monitoring during high dose perfusions. **Methods**: The costs were calculated on the basis of pharmaceutical products consumption used during methotrexate high dose perfusions over a year, from January to December 2016, at the Hematology Department of the Benflis Touhami Batna University Hospital, Algeria. Methotrexate therapeutic monitoring cost's estimate included the Siemens Syva EMIT kits charges. The results allowed a comparison between the cost of therapeutic drug monitoring and the cost of the perfusions. **Results**: Pharmaceutical products needed during high dose methotrexate perfusions revealed an overall price of 441,591.88 DA, while the cost of therapeutic monitoring, which requires 6 reagent kits per year to monitor 90 perfusions, was estimated at 410,400.00 DA. **Discussion**: The results of the present study imply a quasi-equivalent expenditure between the methotrexate therapeutic monitoring and the high dose perfusions. However, this evaluation was limited to the Hematology Department, the only one in which high dose methotrexate treatments are administrated at Batna's University Hospital, which explains why the expenses were almost similar. But although it represents a certain cost, methotrexate therapeutic monitoring remains a justified investment by numerous advantages which guarantee a better supervision of the perfusions and amortize the expenses as well on the short as in the long term.

Keywords: High dose methotrexate; therapeutic drug monitoring; pharmacoeconomy

Introduction

Le méthotrexate (MTX) est un antimétabolite utilisé à haute dose (HDMTX) comme antagoniste de l'acide folique dans le traitement de nombreux cancers [1]. Bien que largement employées depuis des décennies, les perfusions peuvent être responsables de plusieurs toxicités [2, 3], d'où la nécessité d'encadrer leur administration par un ensemble de précautions consistant principalement en une hyperhydratation alcaline, une administration d'acide folinique et un suivi thérapeutique des concentrations sériques du MTX, permettant une supplémentation en acide folinique adaptée à la cinétique d'élimination du MTX et un arrêt précoce du sauvetage [4].

Cependant, on constate dans de nombreux centres hospitaliers en Algérie, l'absence du suivi thérapeutique où des cures de HDMTX sont dispensées. En effet, le suivi se base quasi-exclusivement sur la surveillance de l'apparition de symptômes cliniques associés à des toxicités et les analyses biologiques permettant de les confirmer. Une situation qui impose aux cliniciens une approche plutôt curative, ne prenant pas en compte les variabilités inter et intra-individuelles des patients face à ce type de cures ce qui les expose à un risque accru de toxicités. Ces constatations attirent ainsi l'attention de la communauté médicale sur la nécessité d'instaurer un suivi thérapeutique permettant d'anticiper objectivement la survenue des effets indésirables et de mettre en place une approche préventive pérenne et salutaire pour le patient.

Le présent travail consiste donc à estimer le coût de l'introduction du suivi thérapeutique du MTX lors des cures à haute dose au niveau du Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) Benflis Touhami, Batna, Algérie. Une estimation qui se base sur la comparaison du coût global des cures au niveau du Service d'Hématologie et du coût du suivi thérapeutique du MTX par une méthode immuno-enzymatique EMIT. L'étude permet de relativiser l'investissement que représenterait le lancement du suivi thérapeutique et de démontrer les avantages directs et indirects apportés par une telle démarche.

Matériel et méthodes

Les différents coûts calculés au cours de l'étude ont été estimés à partir des consommations de l'année 2016 (de janvier à décembre) du Service d'Hématologie, unique service du CHU Batna ayant recours à des cures de HDMTX.

L'estimation du coût des cures a été établie sur la base de la consommation des produits pharmaceutiques exclusivement employés lors de la cure, à savoir les flacons de MTX pour les perfusions, les flacons de folinate de calcium pour le sauvetage et les sérums bicarbonatés pour l'hyperhydratation alcaline. Les traitements pouvant intervenir en cas de toxicités (antibiotiques ou antiémétiques) ont été exclus afin de faire ressortir une valeur de base représentant le coût minimal d'une cure de HDMTX.

Le coût de l'introduction du suivi thérapeutique du MTX englobe des dépenses principalement relatives à l'achat des réactifs du kit Siemens Syva EMIT. En effet, l'instauration du dosage a été réalisée dans un laboratoire pleinement opérationnel, comprenant l'automate sur lequel est réalisée l'analyse, qui a été préalablement adaptée et validée, ainsi qu'un personnel déjà formé à son utilisation.

Suite aux calculs des différentes données, une comparaison a été réalisée entre le coût global du suivi thérapeutique du MTX et le coût des cures.

Résultats

La consommation de produits nécessaires au lancement des cures de HDMTX, de janvier à décembre 2016, au niveau du Service d'Hématologie du CHU Batna, a permis de déterminer un coût global de 441.591,88 DA (Tableau 1).

Tableau 1. Coût global des cures de HDMTX sur l'année 2016 au niveau du CHU Batna.

Produits pharmaceutiques	Nombre	Prix unitaire en DA (HT)	Prix global en DA (HT)
Méthotrexate 1g injectable	54	1845,32	99.647,28
Méthotrexate 500 mg injectable	60	1590,36	95.421,60
Folinate de calcium 50 mg	300	167,81	50.343,00
Folinate de calcium 100 mg	241	653,32	157.450,12
Sérum bicarbonaté 1,4% 500 mL	420	79,12	33.230,40
Sérum bicarbonaté 1,4% 250 mL	84	65,47	5.499,48
Coût global DA (HT)			441.591,88

Pour le suivi thérapeutique et le coût des réactifs de dosage du MTX, le calcul s'est basé sur les données de l'adaptation du dosage du MTX par la méthode EMIT sur l'automate Mindray BS-240 [5]. Les volumes de réactifs A et B prélevés pour chaque test (150 µL) et le volume total par cassette de réactif (23 mL) permettent approximativement 150 tests par kit. La calibration consomme sept tests et est efficace pendant au moins cinq semaines conformément aux données de la validation. Le contrôle de la qualité interne est quotidien et la stabilité des réactifs reconstitués est estimée à trois mois par le fournisseur. L'ensemble de ces données a permis de fixer à six le nombre de kits de réactifs EMIT nécessaires sur une année, c'est-à-dire un kit tous les deux mois.

Le nombre total de tests restant pour les cures est donc de 62 (Tableau 2), après soustraction des tests consommés lors des calibrations (dont le nombre a été estimé à quatre sur les deux mois) et des contrôles quotidiens (60 tests sur les deux mois).

Tableau 2. Nombre de tests restant d'un kit EMIT pour le suivi thérapeutique du méthotrexate sur 2 mois.

	Kit EMIT	Calibration	Contrôle de la qualité	Suivi du méthotrexate
Nombre de tests	150	28	60	62

Pour chaque patient recevant une cure de MTX à haute dose, le nombre de tests nécessaires a été estimé à quatre, englobant trois prélèvements, à 24, 48 et 72 heures après le début de la perfusion de MTX, et un prélèvement à 96 heures dans les cas de retard d'élimination. Les 62 tests restant pour les deux mois permettent de couvrir le suivi thérapeutique de 15 cures de HDMTX et les 6 kits permettent ainsi de couvrir jusqu'à 90 cures sur une année. L'ensemble de ces données a permis d'estimer le coût global du suivi thérapeutique du MTX à 410.400,00 DA (Tableau 3).

Tableau 3. Coût global de l'achat des kits EMIT pour le suivi thérapeutique du méthotrexate sur une année.

Produits pharmaceutiques	Nombre	Prix unitaire en DA (HT)	Prix global en DA (HT)
Kit de dosage EMIT Méthotrexate	6	68.400,00	410.400,00

Discussion

Le suivi thérapeutique consiste à déterminer les taux sériques d'un principe actif permettant l'adaptation de la posologie et la prévention de l'apparition d'effets indésirables causés par le traitement. Le suivi nécessite une interprétation adéquate des résultats ainsi que l'implication d'une équipe multidisciplinaire [6]. L'estimation de l'apport du suivi par rapport à l'investissement qu'il représente nécessite des données aussi bien économiques (coût) que non économiques (amélioration de l'efficacité et des soins) [7], d'où l'intérêt des études pharmaco-économiques qui remontent au début des années 1970 et qui connaissent un important essor. En effet, l'ASHP (American Society of Health Systems Pharmacists) estime à 57%, en 1992, la proportion d'hôpitaux aux USA faisant appel à cette discipline dans l'exercice de leurs activités médicales [8], soulignant ainsi l'importance de cette science tout particulièrement face à l'augmentation régulière des dépenses de santé.

Les résultats de la présente étude portant sur l'impact pharmaco-économique de la mise en place du suivi thérapeutique du MTX au niveau du CHU Batna, indiquent sur le plan économique que l'initiative implique une dépense quasi-équivalente à celle des cures de HDMTX. Un coût qui semble de prime abord important, cependant l'estimation ne s'est limitée qu'aux coûts des produits employés et ce, au niveau du Service d'Hématologie du CHU Batna, seul service où sont dispensées des cures de HDMTX, ce qui expliquerait le rapprochement des coûts des cures et du suivi.

L'instauration du suivi thérapeutique constitue tout de même un investissement intéressant au vu de ses nombreuses retombées positives et avantages [9], parmi lesquels on note pour ce qui est du suivi lors des cures de HDMTX :

- *Des effets bénéfiques directs*, dont la diminution des toxicités et des coûts qui en découlent (usage d'antibiotiques en cas d'aplasie ou d'antiémétiques en cas d'inflammation des muqueuses intestinales) ainsi que l'arrêt précoce du sauvetage folinique pouvant être justifié par une élimination rapide du MTX et des concentrations sériques suffisamment faibles. Le suivi thérapeutique génère ainsi un bénéfice sur le plan économique, évitant la consommation inutile de folinate de calcium (tout particulièrement face aux ruptures fréquentes de ce produit sur le marché) ainsi que la diminution du nombre et de la fréquence d'autres tests biologiques, permettant aux cliniciens de se baser prioritairement sur les méthotrexatémies lors du suivi du patient. On note également un gain sur le plan efficacité, où le suivi thérapeutique permet d'éviter un sauvetage folinique excessif dont bénéficieraient les cellules cancéreuses pouvant être responsable d'un échec de la cure.
- *Des effets bénéfiques indirects*, par l'accompagnement des cliniciens dans la prise de décision thérapeutique où la méthotrexatémie représente un paramètre plus objectif que les symptômes cliniques ou les paramètres biologiques. On note aussi l'amélioration de la coopération du patient lors de la cure par la présentation de données argumentées permettant l'établissement d'un rapport de confiance, bénéfique à l'exécution du protocole. L'obtention de données pharmacocinétiques grâce au suivi thérapeutique permet également de mieux cerner le profil de la population recevant le traitement et de prévoir d'éventuelles toxicités à l'avenir en fonction des concentrations retrouvées.

Le principal but du suivi thérapeutique est donc d'améliorer la qualité du traitement et la prise en charge du patient. Il apparaît clair que son introduction, bien que nécessitant un investissement, présente des intérêts de type coût-bénéfice (diminution des toxicités et des répétitions de cures à cause de leurs échecs, responsables d'une hospitalisation prolongée) et coût-efficacité (éviter le sauvetage des cellules cancéreuses par une supplémentation excessive en acide folinique et la perturbation des cures par la survenue de toxicités). Le lancement des cures de HDMTX au niveau du Centre Anti-Cancer de Batna, en plus du CHU, impliquerait également la nécessité d'une prise en charge correcte d'un nombre de plus en plus croissant de patients, ce qui relativiserait d'autant plus les coûts inhérents au suivi thérapeutique.

Les résultats de la présente étude permettent de lever le voile sur un sujet peu documenté, notamment en Algérie, où le suivi thérapeutique des médicaments reste marginal et non systématique malgré son importance. Le présent travail pourrait ainsi attirer l'attention des cliniciens, des pharmaciens et des équipes administratives des centres hospitaliers sur les modalités d'introduction du suivi thérapeutique du MTX et les éclairer sur le plan économique.

Conclusion

La détermination des taux sériques de MTX présente un coût et nécessite un investissement certain qui est relativisé et justifié par de nombreux avantages qui permettent de garantir un meilleur encadrement des cures et un amortissement des dépenses aussi bien sur le court que le long terme.

Déclaration d'intérêts : les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

1. Huennekens F. The methotrexate story: a paradigm for development of cancer chemotherapeutic agents. *Adv Enzyme Regul.* 1994;34:397-419.
2. Widemann BC, Adamson PC. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. *Oncologist.* 2006;11(6):694-703.
3. Weber BL, Tanyer G, Poplack DG, et al. Transient acute hepatotoxicity of high-dose methotrexate therapy during childhood. *NCI Monogr.* 1987(5):207-212.
4. Howard SC, McCormick J, Pui CH, et al. Preventing and Managing Toxicities of High-Dose Methotrexate. *Oncologist.* 2016;21(12):1471-1482.
5. Cherif RA, Yargui L, Bouaicha MN, et al. Methotrexate in Urgent Biological Practice: Adaptation and Validation of The Emit Technique on Mindray BS-240 Analyzer. *Res J Pharm Biol Chem Sci.* 2018;9(1):722-729.
6. Kang J-S, Lee M-H. Overview of therapeutic drug monitoring. *Korean J Intern Med.* 2009;24(1):1-10.
7. Schumacherand GE, Barr JT. Therapeutic drug monitoring: is it cost-effective? *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2002;2(6):619-624.
8. Lyle Bootman J, Harrison DL. Pharmacoeconomics and therapeutic drug monitoring. *Pharm World Sci.* 1997;19(4):178-181.
9. Vozeh S. Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring. *Clin Pharmacokinet.* 1987;13(3):131-140.