

Comparaison du coût et de la durée de séjour des bactériémies nosocomiales dues aux bactéries multirésistantes. Une première approche pour évaluer le bénéfice potentiel de la phagothérapie d'un point de vue pharmaco-économique

Comparison of the cost and length of stay for nosocomial bacteraemia caused by multi-resistant bacteria. An initial approach to assessing the potential benefits of phage therapy from a pharmacoeconomic perspective

PIRSON M.¹, BRAUNER J.^{1,3}, BYL B.^{1,4-6}, DEMEESTER R.⁷, YIN N.⁸, VINCENT M.¹, LECLERCQ P.¹ et VANDENBERG O.^{6,9,10}

¹Centre de recherche en Economie de la Santé, Gestion des Institutions de Soins et Sciences infirmières, École de Santé publique, Université libre de Bruxelles (ULB)

²Département de Biologie clinique, Centre hospitalier universitaire Tivoli, La Louvière

³Médecine de Laboratoire, Epicura, Baudour

⁴Service de lutte contre les infections, H.U.B - Hôpital Erasme (ULB)

⁵Faculté de Médecine, Université Mons-Hainaut, Mons

⁶Centre de Recherche en Santé environnementale et Santé au Travail, École de Santé publique (ULB)

⁷Département de Médecine interne et de Maladies infectieuses, Hôpital universitaire de Charleroi

⁸Département de Microbiologie, LHUB-ULB

⁹Unité de Recherche et d'Innovation technologique (UNRIT), LHUB-ULB

¹⁰Division de l'Infection et de l'Immunité, Faculté des Sciences médicales, University College London, Londres, Royaume-Uni

RÉSUMÉ

Objectifs : Afin d'évaluer les avantages potentiels de la phagothérapie d'un point de vue médico-économique, nous avons cherché à évaluer l'impact économique des bactériémies nosocomiales dues à des bactéries présentant une multi-résistance aux antibiotiques.

Méthodes : L'étude a été réalisée dans cinq hôpitaux belges. Les cas ont été définis comme des patients présentant une bactériémie nosocomiale due à des organismes multirésistants (MDR) tels que définis par le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies pour les espèces *Klebsiella spp*, *Pseudomonas aeruginosa* ou *Staphylococcus aureus*. Les témoins étaient des patients présentant une bactériémie nosocomiale due à des espèces identiques non MDR. L'évaluation des coûts s'est appuyée sur les fichiers structurés de facturation hospitalière et sur les données issues du développement d'un modèle original de comptabilité analytique.

Résultats : 52,6 % des bactériémies dues à des organismes MDR ont nécessité des soins intensifs et étaient associées à une mortalité intra-hospitalière de 31,6 %, alors que nous observions pour les témoins des taux correspondants de 55,0 % et 29,4 %. Pour les bactériémies à MDR, l'augmentation du coût médian était de 22.635,88 € du point de vue de l'hôpital ($p < 0,05$), dont 5.100,60 € pour les procédures médicales (NS) et 3.276,00 € pour les médicaments ($p < 0,01$). Pour l'assurance maladie, l'augmentation médiane des coûts était de 8.206,91 € ($p < 0,05$), dont 2.906,17 € (NS) pour les procédures médicales et 1.681,44 € pour les médicaments ($p < 0,05$). L'augmentation médiane de la durée du séjour (9,92 jours) ainsi que l'augmentation médiane de la mortalité (2,2 %) n'étaient pas significatives.

Conclusion : Des différences substantielles dans les profils de coûts des séjours des patients atteints de bactériémies nosocomiales MDR ont été observées. L'approche analytique proposée dans ce travail pourrait constituer un outil simple d'estimation de l'impact économique qu'aurait l'utilisation de la phagothérapie dans le traitement de la bactériémie nosocomiale MDR.

Rev Med Brux 2025 ; 46: 552-559

Doi : 10.30637/2025.24-055

Mots-clés : phages, maladies infectieuses, médecine personnalisée, coût, bactériémie nosocomiale

ABSTRACT

Objectives: To assess the potential benefit of phage therapy from a health economics perspective, we sought to evaluate the economic impact of multi-drug resistance in nosocomial bacteraemia.

Methods: The study was carried out in 5 Belgian hospitals. Cases were defined as patients with nosocomial bacteraemia due to multidrug resistant (MDR) organisms as defined by the European Centre for Disease Prevention and Control for *Klebsiella species*, *Pseudomonas aeruginosa*, or *Staphylococcus aureus*. Controls were patients with nosocomial bacteraemia due to identical non-MDR species. Existing structured hospital billing files and the development of an original cost accounting model were used to assess costs.

Results: 52.6% of MDR bacteraemia required intensive care, and intra-hospital mortality was 31.6% while corresponding rates were 55.0% and 29.4% respectively for controls. For MDR bacteraemia, the median cost increase was €22,635.88 from the hospital perspective ($p < 0.05$), of which €5,100.60 for medical procedures (NS) and €3,276.00€ for drugs ($p < 0.01$). For the health insurance, the median cost increase was €8,206.91 ($p < 0.05$), of which €2,906.17 (NS) for medical procedures and €1,681.44€ for drugs ($p < 0.05$). The median increase of the length of stay (9.92 days) as well as the median increase of mortality (2.2%) were not significant.

Conclusions: Results showed substantial differences in the profiles of costs of stays of patients with MDR nosocomial bacteraemia. This approach could provide an easy tool to estimate the economic impact of the implementation of a new therapeutic approach using phages for the treatment of MDR nosocomial bacteraemia.

Rev Med Brux 2025 ; 46: 552-559

Doi : 10.30637/2025.24-055

Keywords : phages, infectious diseases, personalised medicine, cost, nosocomial bacteraemia

INTRODUCTION

La résistance aux agents antimicrobiens (RAM) est un problème croissant dans le monde entier et une menace importante pour la santé humaine¹. Les conséquences directes de l'infection par des micro-organismes résistants sont notamment des maladies plus longues, une mortalité accrue, des séjours prolongés à l'hôpital et une augmentation des coûts^{2,3}. Dans ce cadre, les infections nosocomiales, qui sont plus susceptibles d'être résistantes aux antibiotiques, sont devenues un problème de santé publique majeur en Europe. D'ici 2050, la RAM devrait entraîner la mort de dix millions de personnes par an et coûter plus de 100.000 milliards de dollars à l'économie mondiale. Au vu de la gravité de la situation, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a classé la RAM parmi les dix principales menaces sanitaires auxquelles l'humanité est confrontée dans le monde^{4,5}. En 2009, le Centre européen de Prévention et de Contrôle des Maladies (ECDC) a estimé à 386.000 le nombre d'infections nosocomiales en Europe dues à six bactéries résistantes : *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter spp.* et *Streptococcus pneumoniae*⁶. Parmi celles-ci, le nombre de bactériémies nosocomiales était d'environ 42.500 (11 %)². Plus récemment, une étude de cohorte internationale prospective portant sur 2.600 patients adultes hospitalisés dans 333 unités de soins intensifs situés dans 52 pays et souffrant d'une infection par voie sanguine acquise à l'hôpital entre juin 2019 et février 2021 a montré que des micro-organismes de résistance difficile à traiter et de pan-résistance étaient présents dans 23,5 % et 1,5 % des cas respectivement⁷. En Belgique, le nombre annuel d'infections bactériennes nosocomiales est estimé entre 103.000 - 116.000 (incidence cumulée estimée par admission, 6,2 %)⁸. 17.500 décès en milieu hospitalier sont liés à des infections nosocomiales, dont 2.625 (15 %) sont directement liés aux bactéries

classiquement responsables d'infections nosocomiales⁶. Les infections nosocomiales prolongent la durée de l'hospitalisation d'une semaine en moyenne, ce qui coûte près de 400 millions d'euros par an à la collectivité. En 2017, la prévalence observée en Belgique des patients présentant au moins une infection nosocomiale était de 7,3 % (IC 95 % : 6,8-7,7 %)⁹. Les infections nosocomiales les plus fréquentes étaient les pneumonies (21,6 %), les infections urinaires (21,3 %), du site opératoire (16,9 %) et du sang (11,5 %)⁹.

En Europe, le coût global des infections dues à la RAM est estimé à 1,5 milliard d'euros par an, dont 900 millions d'euros pour les journées d'hospitalisation⁶. Des investissements judicieux dans des thérapeutiques permettant de lutter contre les infections résistantes aux antibiotiques devraient non seulement réduire la mortalité et la morbidité déjà importantes associées à l'hospitalisation, mais aussi réduire considérablement les coûts des soins de santé grâce à des traitements curatifs qui éliminent les infections résistantes aux antibiotiques. En janvier 2014, le conseil exécutif de l'OMS a exhorté les États membres à « encourager et soutenir la recherche et le développement, y compris dans les universités et par le biais de nouveaux modèles de collaboration et de financement, afin de lutter contre la résistance aux antimicrobiens et de promouvoir une utilisation responsable des antimicrobiens, de mettre au point des approches pratiques et réalisables pour prolonger la durée de vie des médicaments antimicrobiens et d'encourager la mise au point de nouveaux diagnostics et de nouveaux médicaments antimicrobiens » (OMS, 2014). Parmi eux, les peptides antimicrobiens, les bactériophages et les endolysines de bactériophages semblent des stratégies prometteuses, parallèlement au renforcement de la prévention des maladies infectieuses par la vaccination et l'amélioration de l'hygiène des mains^{10,11}. Cependant, l'industrie

pharmaceutique hésite à développer de nouvelles classes d'antibiotiques ou des thérapies par bactériophages en raison des limites de la protection de la propriété intellectuelle dans l'adaptation de ces deux thérapies aux modèles traditionnels de développement de médicaments¹².

La thérapie par bactériophages est toutefois considérée par de nombreux experts mondiaux comme une alternative prometteuse au traitement antibiotique, mais il existe un consensus croissant sur le fait que les deux thérapies pourraient se renforcer mutuellement. L'utilisation des phages en tant qu'agents antimicrobiens présente divers avantages par rapport aux antibiotiques dont l'un des principaux est leur spécificité d'espèce, qui permet au traitement par phage d'éliminer les organismes ciblés sans perturber le microbiome local, réduisant ainsi les risques d'infections opportunistes^{13,14}. Contrairement aux antibiotiques, les phages ne doivent être administrés que pendant une courte durée¹⁵. La thérapie par les phages est également moins coûteuse et il est moins long d'obtenir des phages sur des souches résistantes que de découvrir de nouveaux médicaments antimicrobiens efficaces^{16,17}. Les phages peuvent potentiellement être utilisés en conjonction avec les antibiotiques pour retarder l'apparition de la résistance¹⁸. L'état actuel de la phagothérapie compassionnelle a été récemment examiné par McCallin *et al*¹⁹.

En Belgique, la thérapie par les phages est désormais considérée par de nombreux infectiologues comme le moyen le plus prometteur et le plus durable de lutter contre la RAM, en particulier dans le cadre réglementaire favorable disponible dans ce pays. Le 26 octobre 2016, l'autorité réglementaire belge a facilité l'utilisation des phages en acceptant que les phages naturels puissent être traités par un pharmacien en tant qu'ingrédients pharmaceutiques actifs (API) dans des préparations magistrales, à condition de respecter un certain nombre de dispositions^{20,21}. Cette évolution du contexte réglementaire a permis aux fabricants belges de développer et de lancer rapidement de nouveaux produits thérapeutiques, en contournant les problèmes de viabilité économique qui ont empêché les grandes sociétés pharmaceutiques de réaliser les investissements socialement nécessaires. En conséquence, la thérapie par les phages est maintenant disponible pour traiter les infections dues à *K. pneumoniae*, *S. aureus* et *P. aeruginosa*. Ces infections sont souvent multirésistantes aux antibiotiques et présentent un risque élevé pour les patients hospitalisés²².

Pour évaluer le bénéfice de la phagothérapie dans une perspective pharmaco-économique, nous avons cherché à évaluer l'impact des bactériémies nosocomiales à germes multirésistants par rapport aux germes sensibles, sur le coût (selon la perspective hospitalière et selon la perspective de la sécurité sociale), la durée de séjour et la mortalité hospitalière. L'étude de deux perspectives de coûts et la comparaison entre bactéries multirésistantes et sensibles est assez rare dans la littérature internationale.

MÉTHODES

Lieux d'étude

Cette étude a été réalisée dans 5 hôpitaux belges, situés dans les régions wallonne et bruxelloise, sur base des données hospitalières de l'année 2018. Ces cinq hôpitaux ont pris en charge 116.315 séjours en 2018, ce qui représente 6,65 % de l'ensemble des séjours hospitaliers au niveau national.

Définition des cas

Les cas ont été définis à l'aide des données des laboratoires cliniques des hôpitaux comme des séjours hospitaliers ayant présenté une hémoculture positive au moins 48 h après leur admission (répondant ainsi à la définition de bactériémie nosocomiale) pour l'une des bactéries suivantes : *Klebsiella species*, *Pseudomonas aeruginosa* ou *Staphylococcus aureus* et hébergeant des phénotypes MDR tels que définis par l'ECDC^{23,24}. Les témoins provenaient des mêmes hôpitaux que les cas et correspondaient à des séjours de patients présentant une bactériémie nosocomiale avec les mêmes organismes mais qui ne répondaient pas à la définition de MDR.

Données

Les *All Patient Refined Related Groups* (APR-DRG) et les indices de sévérité associés aux APR-DRG ont été étudiés pour les deux groupes. Les APR-DRG sont les groupes médico-économiques utilisés en Belgique pour le financement des hôpitaux et sont déterminés sur la base des données médicales du résumé hospitalier minimum. En 2018, la version 34 des APR-DRG a été utilisée en Belgique. Chaque APR-DRG est divisé en quatre classes de sévérité de la maladie et quatre classes de risque de mortalité. L'attribution de la classe de sévérité de la maladie et de la classe de risque de mortalité se fait en plusieurs étapes qui prennent en compte le diagnostic primaire, les diagnostics secondaires, les procédures médicales, l'âge, etc... Aucun critère clinique n'a été inclus dans cette étude en raison de l'absence d'accès aux dossiers médicaux.

Ce travail n'a pas requis l'approbation d'un comité d'éthique compte tenu de l'anonymisation totale des séjours et des hôpitaux ainsi que de l'aspect rétrospectif de l'étude sans accès aux dossiers médicaux.

Variables analysées

Les données médicales, administratives et financières correspondant aux numéros de séjour anonymisés du laboratoire ont été extraites des bases de données hospitalières. Les variables descriptives proviennent du résumé médical de sortie (indice de sévérité lié aux APR-DRG, risque de mortalité lié à l'APR-DRG, réadmission dans l'année dans le même hôpital, sexe, âge, admission aux urgences, décès intra-hospitalier,

passage en soins intensifs), des données de facturation afin d'évaluer le coût à charge de l'assurance maladie (coût total du séjour, coût des actes médicaux et des médicaments), des caractéristiques du séjour des patients (durée totale du séjour, durée du séjour après diagnostic et du séjour en soins intensifs). Deux perspectives de coût ont été évaluées, celles des hôpitaux et de l'assurance maladie. Le coût supporté par le patient n'a pas été évalué dans le cadre de cette étude.

Coût par séjour

Les perspectives « hôpital et sécurité sociale » ont été analysées dans le cadre de cette étude pilote. Les coûts du point de vue de l'hôpital sont toutes les ressources pour produire les soins nécessaires à la prise en charge du patient, indépendamment des tarifs de remboursement, qui représentent un coût du point de vue de l'assurance maladie. Les coûts selon la perspective hospitalière ne sont donc pas inclus dans le coût selon la perspective de l'assurance maladie.

Le coût à charge de l'hôpital est couvert ou non par le remboursement des mutuelles (coût du point de vue de l'assurance maladie) et la part patient, qui n'est pas évaluée dans le cadre de cette étude pilote.

Les fichiers de facturation des hôpitaux ont été analysés afin d'isoler le coût à charge de l'assurance maladie sur la base des actes et des spécialités pharmaceutiques facturés aux organismes assureurs, y compris les forfaits. Ces données très précises sont disponibles grâce au système de paiement à l'acte, encore fortement présent en Belgique. Le coût a été ventilé entre les coûts relatifs aux médicaments et les coûts des actes médicaux. Le coût par séjour, selon la perspective de l'hôpital, a été évalué sur base d'une méthodologie de comptabilité analytique en coûts complets^{25,26}.

Analyses statistiques

Les statistiques descriptives usuelles ont été utilisées pour la description de toutes les variables. La durée de séjour, la durée de séjour après diagnostic, la durée de séjour en soins intensifs, le coût pour l'assurance maladie, le coût hospitalier, ayant une distribution asymétrique, les médianes accompagnées de l'intervalle interquartile (IQR) sont présentées. Les moyennes accompagnées de leur écart-type (ET) sont néanmoins présentées afin de permettre des comparaisons avec la littérature. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS, version 27. Le seuil de significativité retenu est de 0,05. L'homogénéité des coûts et des durées de séjour a été évaluée à l'aide du test de Shapiro-Wilk. Les comparaisons de coûts et de durées de séjour ont été effectuées à l'aide du test de Wilcoxon-Mann-Whitney. Le chi carré a été utilisé pour les comparaisons de proportions.

RÉSULTATS

209 séjours ont été sélectionnés sur la base de la définition des cas, 30 séjours ont été exclus parce qu'ils chevauchaient deux années civiles, ce qui rendait les données sur les coûts et la durée du séjour incomplètes. Par conséquent, 179 séjours ont été étudiés dont 75 bactériémies dues à *S. aureus* (41,9 %), 60 à des espèces de *Klebsiella spp* (33,5 %), 44 à *P. aeruginosa* (24,58 %). Dix-neuf (10,6 %) séjours étaient liés à des bactériémies dues à des bactéries multirésistantes (13 à *Klebsiella spp*, 1 à *P. aeruginosa* et 5 à *S. aureus*).

Caractéristiques des séjours

12,3 % des séjours ont été regroupés dans les APR-DRGs suivants : septicémie et infection disséminée, interventions majeures sur l'intestin grêle ou le gros intestin, lymphome, myélome et leucémie non aiguë.

60,3 % des séjours ont été admis par le service des urgences, 91,1 % d'entre eux présentaient un indice de sévérité lié à l'APR-DRG majeur ou extrême ainsi qu'un risque de mortalité lié à l'APR-DRG majeur ou extrême.

L'âge moyen (SD) était de 65,5 ans (17,5). 55,0 % des séjours sont passés par les soins intensifs et la mortalité intra-hospitalière était de 29,6 % (tableau 1).

Coûts et durée du séjour

La durée médiane du séjour pour une bactériémie nosocomiale était de 29,44 jours (36,1) dont 16,43 jours (23) après le diagnostic et 6,41 jours (6,9) en soins intensifs. Le coût médian à charge de l'assurance maladie était de 13.916,42 € (14.644,78), tandis que le coût médian à charge de l'hôpital était de 26.461,55 € (35.491,70). Lorsque la bactériémie était due à une MDR, une augmentation médiane des coûts de 22.635,88 € a été observée du point de vue de l'hôpital ($p < 0,05$) et de 8.206,91 € du point de vue de l'assurance maladie ($p < 0,05$). Le coût supplémentaire médian associé aux médicaments était de 3.276,00 € du point de vue de l'hôpital ($p < 0,01$) et de 1.681,44 € du point de vue de l'assurance maladie ($p < 0,05$). La durée médiane du séjour, que ce soit en soins intensifs ou dans l'ensemble de l'hôpital, était également plus longue, mais la différence n'était pas statistiquement significative (tableau 2). Le taux de mortalité observé chez les patients atteints de bactériémie était de 31,6 % pour les organismes MDR et de 29,4 % pour les organismes sensibles ($p > 0,05$).

TABEAU 1

Caractéristiques des séjours avec bactériémie.

Variables	bactériémie (n=179)	bactériémie non-MDR (N=160)	Bactériémie MDR (N=19)
Indice de sévérité lié au DRG (%)			
Mineur ou modéré	8,9 %	9,4 %	5,3 %
Majeur ou extrême	91,1 %	90,6 %	94,7 %
Risque de mortalité lié au DRG (%)			
Mineur ou modéré	20,1 %	21,3 %	10,5 %
Majeur ou extrême	79,9 %	78,8 %	89,5 %
Réadmission dans l'année (dans le même hôpital)	41,3 %	39,4 %	57,9 %
Sexe, masculin	60,3 %	58,1 %	78,9 %
Âge moyen (écart-type)	65,5 (17,5)	64,74 (17,94)	72,11 (12,06)
Admission aux urgences	60,3 %	61,3 %	52,6 %
Décès intra-hospitalier	29,6 %	29,4 %	31,6 %
Passage par les soins intensifs	54,7 %	55 %	52,6 %

DISCUSSION

En Belgique, 2.600 patients par an meurent prématurément pendant leur séjour à l'hôpital à cause d'une infection nosocomiale⁸. Parmi elles, pneumonie et septicémie sont les infections nosocomiales les plus meurtrières mais aussi les plus coûteuses, avec des estimations annuelles de 100 et 80 millions d'euros respectivement. En outre, les infections nosocomiales prolongent la durée moyenne du séjour d'environ une semaine, ce qui représente un coût supplémentaire annuel évalué à 400 millions d'euros pour l'assurance maladie belge.

L'essentiel du surcoût des bactériémies nosocomiales résulte d'un allongement de la durée d'hospitalisation. Différentes études menées dans des hôpitaux européens ont estimé que cette augmentation pouvait aller de 7 à 31 jours^{8,27,28}. Le surcoût évalué dans ces études est difficilement comparable entre elles et entre les différents pays car il varie selon la perspective analysée, à savoir la perspective de l'hôpital, du patient ou de l'assurance maladie, les pathogènes analysés, ainsi que le système de santé²⁸. Deux études belges centrées sur la perspective hospitalière ont mis en évidence des surcoûts associés aux bactériémies nosocomiales allant de 17.711 € à 24.510 €, dont une augmentation de 3.446 € à 6.367 € liée à la consommation d'antibiotiques coûteux²⁹⁻³¹. A l'étranger, ces surcoûts ont respectivement été évalués à des montants variant de 15.151 € à 29.909 € pour les surcoûts associés aux bactériémies nosocomiales et à un montant variant de 2.510 \$ à 53.013 \$ pour les surcoûts liés à la consommation d'antibiotiques coûteux. De plus, la multi-résistance aux antibiotiques

rend le traitement de ces infections plus compliqué et génère des coûts et une durée de séjour encore plus importants par rapport au traitement des bactériémies à germes sensibles. Dans notre étude, la MDR a été associée à une augmentation des coûts médians de 22.635,88 € pour l'hôpital ($p < 0,05$) et de 8.206,91 € pour l'assurance maladie ($p < 0,05$), bien que nous n'ayons pas observé d'augmentation significative de la durée de séjour. Ces coûts supplémentaires s'expliquent en partie par l'utilisation de thérapies plus coûteuses et la nécessité de mettre en place des mesures supplémentaires de contrôle des infections.

Dans cette perspective, la thérapie par les phages pourrait représenter une opportunité de traiter les infections bactériennes sévères, en particulier celles dues aux bactéries MDR. Au cours des cinq dernières années, de nombreuses études sur la thérapie par les phages ont été publiées mais, à notre connaissance, aucune d'entre elles n'a pris en compte les avantages d'une telle thérapie en termes de facteurs socio-économiques et de durée de séjour^{17,20}. Cependant, d'autres considérations doivent également être prises en compte lors de l'évaluation des coûts et des avantages de la thérapie par les phages, comme celui d'utiliser des phages pour la décolonisation du SARM (*Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline) ou du MDR ou l'impact de la thérapie par les phages combinée à un traitement antimicrobien³².

Cette dernière stratégie de combinaison de phages et d'antibiotiques repose sur une compréhension évolutive selon laquelle deux pressions sélectives suffisamment différentes sont susceptibles d'être plus efficaces que l'une ou l'autre seule. En effet, il a été démontré que le traitement combiné d'un

TABEAU 2

Comparaison des coûts et des durées de séjour entre les bactériémies MDR et non MDR.

Variables	bactériémie non-MDR (N=160)	Bactériémie MDR (N=19)	Différence	Valeur p
Durée moyenne du séjour (écart-type) (jours)	39,87 (35,59)	49,43 (43,43)	9,56	
Durée médiane du séjour (IQR) (jours)	29,22 (35,55)	39,14 (48,97)	9,92	NS
Durée moyenne du séjour après le diagnostic (écart-type) (jours)	24,20 (27,47)	27,38 (27,06)	3,18	
Durée médiane du séjour après le diagnostic (IQR) (jours)	16 (23,30)	19 (30)	3	NS
Durée moyenne du séjour en soins intensifs (écart-type) (jours)	10,18 (10,02)	16,14 (13,16)	5,96	
Durée médiane du séjour en soins intensifs (IQR) (jours)	6,41 (6,93)	12,37 (14,66)	5,96	NS
Coût moyen de l'assurance maladie (écart-type) (€)	18.774,15 (20.716,72)	24.709,09 (16.976,45)	5.934,94	
Coût médian de l'assurance maladie (IQR) (€)	13.089 (14.184,94)	21.295,91 (34.058,25)	8.206,91	0,045
Coût moyen de l'assurance maladie (écart-type), actes médicaux (€)	7.491,08 (8.334,08)	10.210,62 (8.248,31)	2.719,55	
Coût médian de l'assurance maladie (IQR), actes médicaux (€)	5.241,19 (6.917,97)	8.147,36 (8.745,53)	2.906,17	NS
Coût moyen de l'assurance maladie (écart-type), médicaments (€)	1.780,38 (3.830,43)	4.071,66 (5.786,61)	2.291,29	
Coût médian de l'assurance maladie (IQR), médicaments (€)	701,70 (1.269,52)	2.383,13 (5.235,30)	1.681,44	0,023
Coût moyen, perspective hospitalière (écart-type) (€)	36.202,22 (37.057,45)	52.072,07 (35.934,85)	15.859,84	
Coût médian, perspective hospitalière (IQR) (€)	25 659,18 (33 597,20)	48 295,06 (55 801,74)	22 635,88	0,028
Coût moyen, perspective hospitalière (écart-type), actes médicaux (€)	8 856,90 (8 796)	11 139,94 (8 481,57)	2 283,04	
Coût médian, perspective hospitalière (IQR), actes médicaux (€)	6 585,43 (8 103,36)	11 686,03 (11 165,59)	5 100,60	NS
Coût moyen, perspective hospitalière (écart-type), médicaments (€)	3 938,73 (6 010,66)	7 382,64 (7 945,24)	3 443,91	
Coût médian, perspective hospitalière (IQR), médicaments (€)	2 286,51 (3 633,10)	5 562,51 (7 301,49)	3 276	0,007

IQR : intervalle interquartile ; ICU : unité de soins intensifs ; NS : non significatif ; χ^2 : test de Wilcoxon-Mann-Whitney

phage lytique et d'un antibiotique permettait non seulement de mieux contrôler ou d'éradiquer les bactéries, mais aussi d'empêcher l'émergence de variantes résistantes, par rapport à un traitement antimicrobien unique³³. Le rapport coût-bénéfice d'une telle approche combinée a récemment été étudié par le *Scottish Health Technologies Group* (SHTG) de l'agence nationale écossaise d'évaluation des technologies de la santé (HTA), qui suggère que l'ajout d'une thérapie par bactériophage aux soins standard, est susceptible de constituer une utilisation rentable des ressources dans une sous-population de patients souffrant d'une infection du pied diabétique réfractaire au traitement et présentant un risque élevé d'amputation d'un membre inférieur (<https://shtg.scot/our-advice/bacteriophage-therapy-for-patients-with-difficult-to-treat-bacterial-infections/>). Dans cette optique, le développement de cocktails spécifiques d'antibiotiques et de phages hautement efficaces pourrait susciter l'intérêt de l'industrie pharmaceutique, en évitant certains des problèmes réglementaires supplémentaires et la controverse associée aux phages génétiquement modifiés³⁴.

Cependant, au lieu d'attendre la lente « évolution industrielle » qui se produit actuellement avec quelques entreprises de niche, les gouvernements devraient mettre en place des organismes financés par l'État, composés de banques centrales de phages et de centres de traitement, pour faire face à la perspective effrayante d'un retour à l'époque où les antibiotiques n'étaient pas encore disponibles³⁵.

LIMITES DE L'ÉTUDE

Les observations présentées dans cette étude pilote via l'analyse des APR-DRG devraient être confirmées par des études à plus large échelle prenant en compte les pathologies sous-jacentes, qui pourraient favoriser la présence de MDR et induire aussi des coûts plus importants chez ces patients (maladie chronique acutisée versus maladie aiguë). La source d'infection primaire et le lieu d'acquisition devraient être également étudiés.

CONCLUSION

Au-delà des bénéfices que la phagothérapie pourrait apporter à l'individu, notre étude met en évidence les surcoûts générés par les bactériémies nosocomiales à germes multirésistants, que la phagothérapie pourrait contribuer à réduire totalement ou partiellement. Ces données préliminaires doivent être confirmées par des études multicentriques évaluant à la fois l'impact clinique de la phagothérapie et son impact économique (incluant le coût de cette nouvelle thérapie), en prenant en compte l'ensemble de la chaîne de soins.

Conflits d'intérêt : néant

Financement : Ce travail a été soutenu par une bourse de recherche de la Région wallonne (projet Win2Wal n°, 1910081), Belgique.

Les auteurs remercient également le Fonds iris-Recherche géré par la Fondation Roi Baudouin. Les opinions, résultats et conclusions ou recommandations exprimés ici sont toutefois ceux des auteurs et ne reflètent pas nécessairement les points de vue de la Région wallonne, d'iris-research ou de Vesale Bioscience. Vesale Bioscience a accordé un financement de recherche à M. Pirson.

Remerciements : Cet article est dédié à Alain De Wever, professeur émérite à l'Université libre de Bruxelles (ULB) et spécialiste de renommée internationale en gestion hospitalière et en économie de la santé.

BIBLIOGRAPHIE

1. Dhingra S, Rahman NAA, Peile E, Rahman M, Sartelli M, Hassali MA *et al.* Microbial Resistance Movements: An Overview of Global Public Health Threats Posed by Antimicrobial Resistance, and How Best to Counter. *Front Public Health*. 2020;8:535668:1-22.
2. Stewardson AJ, Allignol A, Beyersmann J, Graves N, Schumacher M, Meyer R *et al.* ; TIMBER Study Group. The health and economic burden of bloodstream infections caused by antimicrobial-susceptible and non-susceptible Enterobacteriaceae and Staphylococcus aureus in European hospitals, 2010 and 2011: a multicentre retrospective cohort study. *Euro Surveill*. 2016;21(33):30319.
3. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399(10325):629-55.
4. Chinemerem Nwobodo D, Ugwu MC, Oliseloke Anie C, Al-Ouqaili MTS, Chinedu Ikem J, Victor Chigozie U *et al.* Antibiotic resistance: The challenges and some emerging strategies for tackling a global menace. *J Clin Lab Anal*. 2022;36(9):e24655.
5. Strathdee SA, Davies SC, Marcelin JR. Confronting antimicrobial resistance beyond the COVID-19 pandemic and the 2020 US election. *Lancet*. 2020;396(10257):1050-3.
6. European Centre for Disease Prevention and Control/ European Medicines Agency (2009) The bacterial challenge: time to react. Joint Technical Report, EMEA doc. ref. EMEA/576176/2009.
7. Tabah A, Buetti N, Staiquily Q, Ruckly S, Akova M, Aslan AT *et al.* ; EUROACT-2 Study Group, ESICM, ESCMID ESGCIP and

- the OUTCOMEREA Network. Epidemiology and outcomes of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care unit patients: the EURO-BACT-2 international cohort study. *Intensive Care Med.* 2023;49(2):178-90.
8. Vrijens F, Hulstaert F, Gordts B, De Laet C, Devriese S, Van De Sande S *et al.* Les infections nosocomiales en Belgique, volet 2: impact sur la mortalité et sur les coûts. Health Services Research (HSR). Bruxelles. Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE). 2009. KCE Reports 102B.
 9. Vandael E, Catry B, Latour K. Point Prevalence Study of healthcare-associated infections and antimicrobial use in Belgian acute care hospitals: Results of the ECDC PPS 2017. Brussels, Belgium: Sciensano; 2018. 34p. Report Number: D/2018/14.440/37. Available from: <http://www.nsih.be/>
 10. Miethke M, Pieroni M, Weber T, Brönstrup M, Hammann P, Halby L, *et al.* Towards the sustainable discovery and development of new antibiotics. *Nat Rev Chem.* 2021;5:726-49.
 11. Boryowski J, Weber-Dabrowska B, Górski A. Bacteriophage endolysins as a novel class of antibacterial agents. *Exp Biol Med (Maywood).* 2006;231(4):366-77.
 12. Dutescu IA, Hillier SA. Encouraging the Development of New Antibiotics: Are Financial Incentives the Right Way Forward? A Systematic Review and Case Study. *Infect Drug Resist.* 2021;14:415-34.
 13. Fernandez L, Gutierrez D, Garcia, Rodriguez A. The perfect bacteriophage for therapeutic applications – A quick guide. *Antibiotics.* 2019;8:126-41.
 14. Adesanya O, Oduselu T, Akin-Ajani O, Adewumi OM, Ademowo OG. An exegesis of bacteriophage therapy: an emerging player in the fight against anti-microbial resistance. *AIMS Microbiol.* 2020;6:204-30.
 15. Maura D, Debarbieux L. Bacteriophages as twenty-first century antibacterial tools for food and medicine. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2011;90:851-9.
 16. Abedon ST, Kuhl SJ, Blasdel BG, Kutter EM. Phage treatment of human infections. *Bacteriophage.* 2011;1:66-85.
 17. Gordillo Altamirano FL, Barr JJ. Phage therapy in the postantibiotic era. *Clin Microbiol Rev.* 2019;32:e0006-18.
 18. Pires DP, Costa AR, Pinto G, Meneses L, Azeredo J. Current challenges and future opportunities of phage therapy. *FEMS Microbiology Reviews.* 2020;44:684-700.
 19. Kincaid R. Treatment and prevention of bacterial infections using bacteriophages: perspectives on the renewed interest in the United States. In: Gorski A, Miedzybrodzki R, Boryzowski J, editors. *Phages therapy: a practical approach*, Springer, Cham. 2019:169-87.
 20. McCallin S, Sacher JC, Zheng J, Chan BK. Current State of Compassionate Phage Therapy. *Viruses.* 2019;11(4):343.
 21. Uytendaele S, Chen B, Onse J, Ruythooren F, Debaveye Y, Devolder D *et al.* Safety and efficacy of phage therapy in difficult-to-treat infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2022:S1473-3099(21)00612-5.
 22. Pirnay JP, Verbeken G, Ceyssens PJ, Huys I, De Vos D, Ameloot C *et al.* The magistral phage. *Virus.* 2018;10:64.
 23. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG *et al.* Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(3):268-81. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x. Epub 2011 Jul 27. PMID: 21793988.
 24. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG *et al.* Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(3):268-81.
 25. Pirson M, Leclercq P. Un projet pilote d'évaluation des coûts par pathologie, le projet PACHA. *HealthCare Executive.* 2014;78:12-4.
 26. Durant G, Leclercq P, Pirson M. Le financement des hôpitaux et de l'activité médicale, Panorama international et principes méthodologiques. Editions Mardaga;29 avril 2021, Chapitre 5.
 27. Leistner R, Hirsemann E, Bloch A, Gastmeier P, Geffers C. Costs and prolonged length of stay of central venous catheter-associated bloodstream infections (CVC BSI): a matched prospective cohort study. *Infection.* 2014;42(1):31-6.
 28. Riu M, Chiarello P, Terradas R, Sala M, Garcia-Alzorri E, Castells X *et al.* Cost Attributable to Nosocomial Bacteremia. Analysis According to Microorganism and Antimicrobial Sensitivity in a University Hospital in Barcelona. *PLoS One.* 2016;11(4):e0153076.
 29. Stewardson A, Allignol A, Beyersmann J, Graves N, Schumacher M, Meyer R, *et al.* The health and economic burden of bloodstream infections caused by antimicrobial-susceptible and non susceptible Enterobacteriaceae and Staphylococcus aureus in European hospitals, 2010 and 2011: a multicentre retrospective cohort study. *Euro Surveill.* 2016;21(33):30319.
 30. Pirson M, Dervaux A, Martins D, Biloque V, Pierdomenico L, Leclercq M, *et al.* Financial consequences of hospital-acquired bacteraemia. *Journal de gestion et d'économie médicales.* 2013;31(1):3-13.
 31. Pirson M, Dramaix M, Struelens M, Riley TV, Leclercq P. Costs associated with hospital-acquired bacteraemia in a Belgian hospital. *J Hosp Infect.* 2005;59:33-40.
 32. Alaoui Mdarhri H, Benmessaoud R, Yacoubi H, Seffar L, Guennouni Assimi H, Hamam M *et al.* Alternatives Therapeutic Approaches to Conventional Antibiotics: Advantages, Limitations and Potential Application in Medicine. *Antibiotics (Basel).* 2022;11(12):1826.
 33. Torres-Barceló C. The disparate effects of bacteriophages on antibiotic-resistant bacteria. *Emerg Microbes Infect.* 2018;7(1):168.
 34. Nobrega FL, Costa AR, Kluskens LD, Azeredo J. Revisiting phage therapy: new applications for old resources. *Trends Microbiol.* 2015;23:185-91.
 35. Leptihn S, Loh B. Complexity, challenges and costs of implementing phage therapy. *Future Microbiol.* 2022;17:643-6.

Travail reçu le 19 juillet 2024 ; accepté dans sa version définitive le 10 mars 2025.

AUTEUR CORRESPONDANT :

M. PIRSON

École de Santé publique (ULB)

Centre de recherche en Economie de la Santé, Gestion des Institutions de Soins et Sciences infirmières

Route de Lennik, 808 (CP 591) - 1070 Bruxelles

E-mail : magali.pirson@ulb.be