

**UNIVERSITÉ TOULOUSE III PAUL SABATIER**  
**FACULTÉ DE SANTE**  
**DÉPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

**ANNÉE : 2023**

**THÈSE 2023 TOU3 2022**

# **THÈSE**

**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement  
par

Alexandre SOUCHON

**Aspects médico-économiques du suivi thérapeutique des anti-infectieux  
réalisé à l'Institut Fédératif de Biologie du CHU de Toulouse : ouverture de  
cette activité aux centres hospitaliers périphériques de la région Occitanie**

Date de soutenance  
21 avril 2023

Directrice de thèse : Dr Pascale DE RIOLS

## **JURY**

Présidente : Pr Peggy GANDIA  
1er assesseur : Dr Pascale DE RIOLS  
2ème assesseur : Dr Marie-Pierre FÉLICÉ  
3ème assesseur : Dr Camille MANÉ

**PERSONNEL ENSEIGNANT**  
**du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé**  
**au 20 février 2023**

**Professeurs Emérites**

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

**Professeurs des Universités**

**Hospitalo-Universitaires**

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe)	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

**Universitaires**

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique

## Maîtres de Conférences des Universités

### Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

### Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUAJILA J. (*)	Chimie Analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C. (*)	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
Mme DERA EVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V. (*)	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S	Biochimie
M. PILLOUX L.	Microbiologie
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(\*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

## Enseignants non titulaires

### Assistants Hospitalo-Universitaires

M. AL SAATI A	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie Clinique
Mme DINTILHAC A.	Droit Pharmaceutique
Mme RIGOLOT L	Biologie Cellulaire, Immunologie

### Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

M. TABTI Redouane	Chimie Thérapeutique
Mme HAMZA Eya	Biochimie
Mme MALLI Sophia	Pharmacie Galénique

## Remerciements

### Pour les membres du Jury :

Madame le Professeur **Peggy Gandia**, je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter d'être Présidente de ce jury. Je vous remercie de m'avoir accueilli dans votre service lors de mon externat qui m'a donné envie de continuer à travailler sur un sujet sur lequel vous m'avez énormément appris.

Madame le Docteur **Pascale De Riols**, je vous remercie de m'avoir encadré pour ce travail. Votre disponibilité, votre écoute et votre gentillesse avec votre œil attentif à chaque détail (et il y en avait !) de cette thèse m'ont permis la réalisation de ce travail qui m'a parfois donné du fil à retordre. J'espère que ce travail saura être utile pour la suite du développement du STP.

Mesdames les Docteurs **Marie-Pierre Félicé** et **Camille Mané**, je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse en apportant votre expertise et votre avis éclairé sur le sujet.

### Pour Sabrina Nassar :

Je te remercie énormément pour ta participation à ce travail qui sans toi n'aurait pas été possible. Malgré mes nombreuses sollicitations et mes questionnements tu as toujours été bienveillante et disponible. La prochaine fois que je te demande quelque chose cela n'impliquera pas un tableau Excel (promis !).

### Pour ma famille et mes amis :

Je tiens à remercier ma **famille** et tout particulièrement mes parents pour leur soutien inconditionnel durant toutes ces années d'études. Malgré mes multiples changements de parcours vous avez toujours été à mes côtés et m'avez encouragé à poursuivre ce que je souhaitais faire même si parfois vous trouviez que ça durait depuis un peu trop longtemps ces études (et moi aussi).

Je remercie mes amies rencontrées sur les bancs de la fac sans qui ces années d'études n'auraient pas eu la même saveur. A **Cygy**, ma binôme, merci d'avoir été un pilier aussi bien dans ma vie personnelle qu'à la fac. Et aussi pour tous ces mêmes qui ne cesseront jamais de me faire rire. Heureusement que tu as toujours été là sinon on aurait peut-être disparu dès le tout premier TP et cette fameuse solution R non diluée. A **Marion**, ma partenaire de galère et de repêche, merci pour ces fou-rires nerveux partagés et ta gentillesse. On ne savait pas ce qu'on faisait et je crois qu'on ne le sait toujours pas. A **Salomé**, ma joueuse de flûte préférée.

Il manque peut-être toujours du contexte avec toi mais tes histoires sont toujours les meilleures et j'en ri encore. A **Claire**, dont je ne compte plus les situations impensables qu'on a vécu qui pour des raisons évidentes ne peuvent être partagées ici. Merci d'être toi et d'avoir le rire le plus contagieux que je connaisse. A **Clémence**, ma partenaire de jugement. A mes yeux future doyenne de la fac et prix Nobel, heureusement qu'il y en avait une qui avait la tête sur les épaules. Tu es une personne fabuleuse et j'admire ta détermination.

A **Julie**, merci pour tout. Tu as été présente dans tous les moments, joyeux ou non, et a toujours été une oreille attentive et de bons conseils. Je ne compte plus nos verres et nos soirées à refaire le monde. Tu mérites le meilleur.

A **Stessy**, présente depuis le début, on s'est toujours retrouvés malgré les années et la distance. Je suis ravi de retrouver de te retrouver sur Toulouse et j'ai hâte de nos prochaines aventures et découvrir ce que l'avenir nous réserve. Et évite de déménager encore s'il te plaît, j'aimerais que notre amitié ne se base pas uniquement sur ma capacité à lever tes cartons.

A **Maëlle**, où tout a commencé au boulot. Tu es la raison pour laquelle mes journées sont meilleures. Ton amour inconditionnel des chats et de la chaleur me laisse parfois pantois mais le vendredi midi reste le meilleur moment de la semaine (sauf quand il faut revenir travailler cependant).

A **Camille**, dont tout a commencé autour d'un jeu. On ne se voit pas souvent mais notre amitié reste intacte. Toujours partante, il me tarde de te revoir à chaque fois. A très bientôt pour des souvenirs mémorables.

A mes amies du lycée, **Tildou**, **Lulu** et **Marie**. A Tildou, tu as toute mon admiration pour ta détermination dans le sport et toutes ces soirées mémorables passées chez toi. Je continue néanmoins de passer mon tour pour le triathlon. A Lulu, dont notre amour commun pour Florence and the Machine nous a unis, merci d'être si unique et d'avoir pour maître mot la convivialité et la bonne humeur. A Marie, pour être toujours de la partie, peu importe l'endroit ou le moment. C'était parfois chaotique mais on se sera bien marrés. A très vite pour une prochaine soirée d'été à jouer au tarot.

A mes amis Dijonnais, **Alban**, **Anthony** et **Seb**, arrivés dans ma vie par hasard au détour d'une partie en ligne. Merci tout d'abord à vous trois d'avoir eu cette façon bien à vous de me rappeler que j'avais une thèse à faire tout au long de cette longue période d'écriture. A Alban, ma semi-célébrité, ex-reporter, businesswoman, merci d'avoir un cerveau aussi barré que le

mien. Notre amitié est proportionnelle à la quantité (astronomique) de même et vidéos qu'on s'envoie de façon quotidienne. A Anthony, mon rageux favori, dont notre amitié s'entretient quotidiennement sur qui arrivera à se faire tailler le plus. Je n'ai qu'un seul mot à dire : cheh. A Seb, bae pour les intimes, pour toutes ces nombreuses heures passées à essayer qu'on soit bons à un jeu compétitif (et je dis bien ESSAYER). Je pense qu'on ferait mieux d'être compétitifs au bar. Ou alors à vélo, mais choisit bien l'ordre dans lequel tu veux le faire.

Enfin, à **Mag** et **Néné**, mes parents adoptifs. A Magou pour toutes ces fois où j'ai entendu « Silveeeeeer pousse toi » et toutes ces soirées qui restent mémorables. A Néné pour tous ces moments passés à ne pas m'écouter, je te rappelle que tu as une chambre à me construire et à m'aménager. Promis je te ferai un réduc' à la pharmacie.

Et enfin à toutes celles et ceux que j'ai oublié, merci.

## Sommaire

Introduction.....	15
Partie 1 .....	17
1 Suivi thérapeutique pharmacologique.....	17
1.1 Pharmacocinétique .....	17
1.1.1 Absorption.....	18
1.1.1.1 Principes de l'absorption .....	18
1.1.1.2 Biodisponibilité .....	19
1.1.2 Distribution.....	21
1.1.3 Métabolisation .....	24
1.1.4 Excrétion.....	27
1.2 Définition du STP .....	28
1.2.1 Niveau 1.....	28
1.2.2 Niveau 2.....	30
1.2.3 Niveau 3.....	32
2 Techniques analytiques utilisées pour le STP au laboratoire de pharmacocinétique et toxicologie .....	34
2.1 Présentation du laboratoire de biologie médicale (LBM) du CHU de Toulouse .....	34
2.2 Technique de LC-MS/MS.....	36
2.2.1 Chromatographie liquide .....	37
2.2.1.1 Equilibrage de la colonne.....	39
2.2.1.2 Chargement de l'échantillon.....	39
2.2.1.3 Lavage de la colonne.....	39
2.2.1.4 Elution de l'échantillon .....	39
2.2.1.5 Lavage final de la colonne.....	40
2.2.1.6 Régénération de la colonne .....	40
2.2.2 Spectrométrie de masse .....	40
2.2.2.1 La génération d'ions.....	41
2.2.2.2 La sélection de l'ion.....	42
2.2.2.3 La détection de l'ion.....	43
2.2.2.4 La MS-MS (ou spectrométrie de masse en tandem) .....	43
3 Evaluation médico-économique du développement de l'ouverture du STP aux structures périphériques.....	44
3.1 Définition et objectif .....	44



3.2	Recommandations et choix méthodologiques de l'analyse d'impact budgétaire (AIB)	45
3.2.1	Perspective .....	45
3.2.2	Horizon temporel .....	45
3.2.3	Population d'intérêt .....	46
3.2.4	Scénarios d'interventions à comparer .....	46
3.2.5	Coûts.....	47
3.2.6	Présentation des résultats de l'AIB .....	47
3.2.7	Incertitudes sur les résultats de l'analyse d'impact budgétaires.....	47
Partie 2	.....	48
1	Introduction.....	48
2	Matériel et méthode .....	49
2.1	Anti-infectieux dosés au CHU .....	49
2.2	Prix facturé des anti-infectieux dosés dans le cadre du STP au CHU de Toulouse ..	50
2.3	Nombres de dosages des anti-infectieux réalisés à l'année .....	50
2.4	Simulations .....	51
3	Résultats .....	52
3.1	Coûts réels des anti-infectieux .....	52
3.1.1	Antibiotiques .....	52
3.1.1.1	Coûts des phases mobiles .....	53
3.1.1.2	Coûts des préparations de contrôle qualité .....	53
3.1.1.3	Coûts des préparations des étalons internes .....	54
3.1.1.4	Coûts matériels et humains .....	55
3.1.2	Antifongiques .....	56
3.1.2.1	Voriconazole, Posaconazole, Itraconazole et Isavuconazole.....	57
3.1.2.1.1	Coûts des phases mobiles .....	57
3.1.2.1.2	Hydroxyde de sodium (NaOH).....	57
3.1.2.1.3	Solvant d'extraction.....	57
3.1.2.1.4	Phase de reprise .....	58
3.1.2.1.5	Préparation de l'étalon interne .....	59
3.1.2.1.6	Préparation de la SF2 (uniquement pour le Voriconazole et Posaconazole).....	59
3.1.2.1.7	Préparation des contrôles de qualité .....	60
3.1.2.1.7.1	Voriconazole/Posaconazole .....	60

3.1.2.1.7.2	Itraconazole-OH Itraconazole.....	60
3.1.2.1.7.3	Isavuconazole .....	61
3.1.2.1.8	Coûts matériels et humains.....	61
3.1.2.2	Fluconazole .....	62
3.1.2.2.1	Coûts des phases mobiles .....	62
3.1.2.2.2	Hydroxyde de sodium.....	62
3.1.2.2.3	Solvant d'extraction.....	62
3.1.2.2.4	Préparation des contrôles de qualité .....	63
3.1.2.2.5	Préparation de l'étalon interne .....	63
3.1.2.2.6	Préparation de la SF1 .....	63
3.1.2.2.7	Coûts matériels et humains.....	64
3.1.3	Antirétroviraux .....	64
3.1.3.1	Coûts des phases mobiles .....	65
3.1.3.2	Coûts des préparations de contrôle qualité .....	65
3.1.3.3	Coûts des préparations des étalons internes .....	65
3.1.3.4	Coûts matériels et humains .....	66
3.2	Coût unitaire réel des anti-infectieux .....	66
3.2.1	Antibiotiques .....	67
3.2.2	Antifongiques .....	67
3.2.2.1	Voriconazole/Posaconazole .....	68
3.2.2.2	Fluconazole .....	69
3.2.3	Antirétroviraux .....	70
3.2.4	Bénéfice de chaque dosage unitaire des anti-infectieux.....	70
3.3	Simulations.....	71
3.3.1	Simulations pour la grille de salaire d'un AH .....	71
3.3.1.1	Configuration favorable .....	71
3.3.1.2	Configuration défavorable .....	72
3.3.2	Simulations pour la grille de salaire d'un PH.....	73
3.3.2.1	Configuration favorable .....	73
3.3.2.2	Configuration défavorable .....	73
4	Discussion.....	74
5	Conclusion et perspectives.....	78
	Bibliographie .....	79

Annexe 1.....	82
Annexe 2.....	94

## Table des figures

Figure 1: Les processus de l'ADME en pharmacocinétique .....	17
Figure 2: Concentrations plasmatiques du médicament en fonction du temps pour les voies orale et intraveineuse .....	18
Figure 3: Modélisation de la relation entre pharmacocinétique et pharmacodynamique.....	18
Figure 4: Différentes absorptions possibles des médicaments à travers la barrière intestinale .....	19
Figure 5: Effet de premier passage hépatique .....	20
Figure 6: Les différents processus pharmacocinétiques .....	22
Figure 7: Compartiments liquidiens d'une personne moyenne pesant 70kg .....	23
Figure 8: Métabolisation des médicaments .....	25
Figure 9: Elimination rénale .....	27
Figure 10 : Interprétation des concentrations mesurées : STP de "Niveau 1" .....	29
Figure 11 : Interprétation des concentrations mesurées : STP de niveau 2 .....	31
Figure 12: Interprétation des concentrations mesurées : STP de " Niveau 3 " (i.e., approche Bayésienne) .....	32
Figure 13: Localisation géographiques de différents plateaux techniques sur les différents sites du CHU de Toulouse.....	34
Figure 14: Représentation schématique d'une HPLC.....	37
Figure 15: Exemple de chromatogramme.....	38
Figure 16: Procédé général de la spectrométrie de masse.....	40
Figure 17: Exemple de spectre de masse .....	41
Figure 18: Représentation de l'électronébulisation .....	42
Figure 19: Représentation du quadripôle .....	43
Figure 20: Principe de la MS-MS .....	43
Figure 21: Principe de l'étude médico-économique .....	44
Figure 22: Nombre de dosages par classe d'anti-infectieux à réaliser selon la grille de salaire et la configuration considérées.....	74

## Table des tableaux

Tableau 1: Prix facturé selon la classe d'anti-infectieux .....	50
Tableau 2: Nombre de dosages des anti-infectieux dans le cadre du STP de Juillet 2021 à Juin 2022 au CHU de Toulouse .....	50
Tableau 3: Répartition des différences classes d'anti-infectieux en fonction des dosages moyens effectués par mois .....	51
Tableau 4: Grille de salaire d'un AH .....	51
Tableau 5: Grille de salaire d'un PH .....	52
Tableau 6: Coûts des phases mobiles des antibiotiques.....	53
Tableau 7: Coûts des préparations de contrôle qualité des antibiotiques .....	54
Tableau 8: Coûts des préparations des étalons internes des antibiotiques .....	55
Tableau 9: Coûts matériels et humains des antibiotiques .....	56
Tableau 10: Coûts des phases mobiles du Voriconazole, Posaconazole, Itraconazole et Isavuconazole .....	57
Tableau 11: Coûts de l'Hydroxyde de Sodium pour le Voriconazole, Posaconazole, Itraconazole et Isavuconazole .....	57
Tableau 12: Coûts du solvant d'extraction du Voriconazole, Posaconazole, Itraconazole et Isavuconazole .....	58
Tableau 13: Coûts de la phase de reprise du Voriconazole, Posaconazole, Itraconazole et Isavuconazole .....	58
Tableau 14: Coûts de préparation de l'étalon interne du Voriconazole, Posaconazole, Itraconazole et Isavuconazole .....	59
Tableau 15: Coûts de préparation du SF2 pour le Voriconazole et Posaconazole .....	59
Tableau 16: Coûts des préparations des contrôles de qualité du Voriconazole et Posaconazole .....	60
Tableau 17: Coûts des préparations des contrôles de qualité de l'Itraconazole et de son métabolite .....	60
Tableau 18: Coûts des préparations des contrôles de qualité de l'Isavuconazole .....	61
Tableau 19: Coûts matériels et humains du Voriconazole, Posaconazole, Itraconazole et Isavuconazole .....	61
Tableau 20 : Coûts des phases mobiles du Fluconazole .....	62
Tableau 21: Coûts de l'Hydroxyde de Sodium pour le Fluconazole.....	62
Tableau 22: : Coûts du solvant d'extraction du Fluconazole .....	62
Tableau 23: Coûts des préparations des contrôles de qualité du Fluconazole .....	63
Tableau 24: Coûts des préparations de l'étalon interne du Fluconazole .....	63
Tableau 25: Coûts de préparation du SF1 du Fluconazole.....	63
Tableau 26: Coûts matériels et humains du Fluconazole .....	64
Tableau 27: Coûts des phases mobiles des antirétroviraux.....	65
Tableau 28: Coûts des préparations de contrôle qualité des antirétroviraux .....	65
Tableau 29: Coûts des préparations des étalons internes des antirétroviraux .....	65
Tableau 30: Coûts matériels et humains des antirétroviraux.....	66
Tableau 31: Coût unitaire réel d'un dosage d'antibiotique .....	67

Tableau 32: Coût unitaire réel d'un dosage de Voriconazole/Posaconazole .....	68
Tableau 33: Coût unitaire réel du Fluconazole .....	69
Tableau 34: Coût unitaire réel d'un dosage d'antirétroviral .....	70
Tableau 35: Coûts de facturation et unitaires réels des anti-infectieux.....	71
Tableau 36: Simulation favorable pour la grille de salaire d'un AH.....	72
Tableau 37: Simulation défavorable pour la grille de salaire d'un AH.....	72
Tableau 38: Simulation favorable pour la grille de salaire d'un PH .....	73
Tableau 39: Simulation défavorable pour la grille de salaire d'un PH.....	73
Tableau 40: Familles des Pénicillines .....	82
Tableau 41: Famille des Céphalosporines .....	83
Tableau 42: Famille des Fluoroquinolones .....	84
Tableau 43: Famille des Glycopeptides.....	85
Tableau 44: Famille des Carbapénèmes.....	86
Tableau 45: Autres familles d'antibiotiques .....	87
Tableau 46: Famille des antifongiques azolés.....	89
Tableau 47: Famille des INTI .....	90
Tableau 48: Famille des INNTI.....	91
Tableau 49: Famille des IP .....	92
Tableau 50: Famille des II.....	93
Tableau 51: Famille des inhibiteurs du CCR5 .....	93
Tableau 52: Nombre de demandes totales et extérieures reçues par le CHU pour le STP des anti-infectieux entre décembre 2022 et février 2023 .....	94

## Introduction

Selon le Conseil de l'Union Européenne, « il n'existe pas de définition communément admise de la notion de « médecine personnalisée ». Toutefois, il est largement reconnu que la médecine personnalisée est un modèle médical qui s'appuie sur la caractérisation des phénotypes et des génotypes des personnes pour proposer la bonne stratégie thérapeutique à la bonne personne au bon moment et/ou pour établir l'existence d'une prédisposition à une maladie et/ou pour assurer une prévention ciblée et en temps opportun. La médecine personnalisée est liée à la notion plus large de « soins centrés sur le patient », qui prend en compte la nécessité générale pour les systèmes de santé de mieux répondre aux besoins des patients ».[1]

La médecine personnalisée est un objectif vers lequel tendre plutôt qu'une réalité pratique : il s'agit d'une extension des approches « traditionnelles » pour la compréhension et le traitement des maladies grâce à une meilleure précision et personnalisation de la prise en charge des patients. L'évolution et le caractère inédit de cette médecine sont profondément liés aux avancées technologiques (génomique, pharmacogénomique, pharmacogénétique, intelligence artificielle, bio-informatique, ...), permettant cette personnalisation de la prise en charge de chaque patient.[2]

Dans ce contexte de médecine personnalisée, le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) s'inscrit parfaitement dans cet objectif de prise en charge adaptée à chaque patient. Le STP a commencé à se développer dans les années 1960 avec l'évolution de la pharmacocinétique (PK) et de la pharmacodynamie (PD). Le principe du STP repose sur l'existence d'une relation clairement établie entre l'exposition du médicament et les effets cliniques observés. La limite du STP étant qu'il n'a pas d'intérêt pour tous les médicaments.[3]

Cependant, cet objectif de prise en charge adaptée à chaque patient a pour conséquence un coût économique humain et technique supplémentaire qui ne peut être ignoré, notamment dans les établissements de santé hospitaliers publics où la rentabilité financière d'une pratique est devenue un critère de régulation des dépenses.[4]

La présente thèse s'intéressera aux aspects médico-économiques du STP des anti-infectieux au sein de l'Institut Fédératif de Biologie (IFB) du Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Toulouse et à l'ouverture de ce service auprès des centres hospitaliers de la région Occitanie.

Tout d'abord, un panorama de la pharmacocinétique sera effectué dans la première partie de cette thèse. Une attention toute particulière sera portée au STP avec une description minutieuse sur son fonctionnement, son application et ses limites. Un exposé des techniques analytiques utilisées pour le STP sera également réalisé avec un état des lieux du fonctionnement et de l'organisation de l'IFB. Enfin, la méthodologie d'une étude médico-économique sera abordé.

La deuxième partie de cette thèse sera une étude de terrain qui abordera le développement du STP au sein du laboratoire de Pharmacocinétique et Toxicologie de l'IFB. Afin de pouvoir pérenniser et développer cette activité, couteuse en temps humain et technique, celle-ci nécessite l'investissement de personnel médical spécialisé. Cette étude aura pour but de montrer la rentabilité financière permettant le recrutement d'un biologiste grâce à l'ouverture du STP aux centres hospitaliers périphériques.

Ensuite, il sera abordé l'ensemble des anti-infectieux dosés dans le cadre du STP à l'IFB et les conditions de prélèvement nécessaires à la réalisation de celui-ci. Le coût réel et facturé de chaque analyse sera également réalisé.

Enfin, des analyses statistiques basées sur les données annuelles de l'IFB seront discutées et viendront appuyer la faisabilité de ce projet et le développement de l'activité du STP au sein de l'IFB.

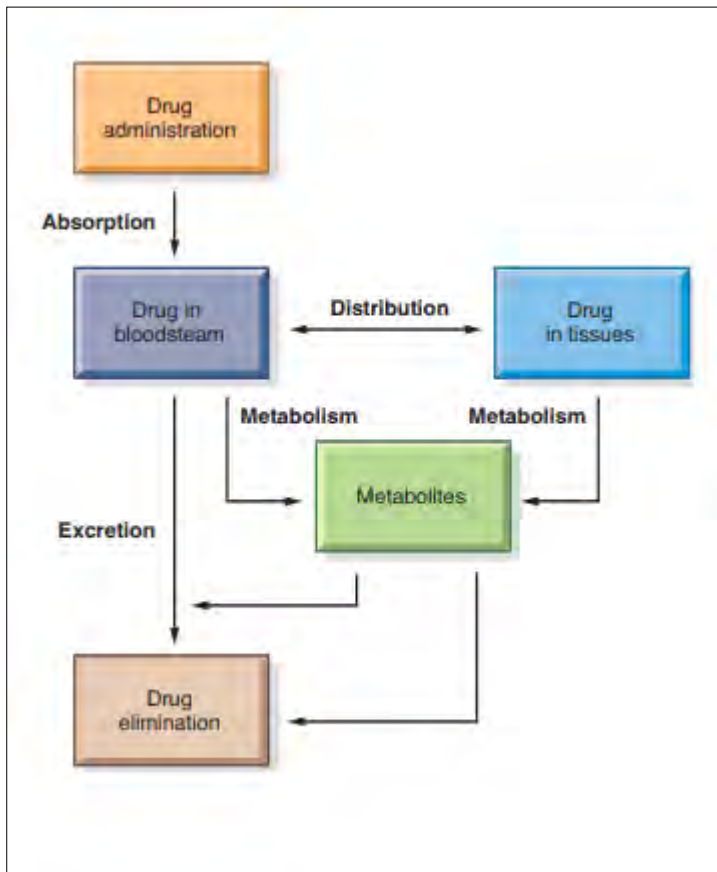


## Partie 1

### 1 Suivi thérapeutique pharmacologique

#### 1.1 Pharmacocinétique

Le devenir d'un xénobiotique (médicament, composé, nouvelle entité chimique, produit



biologique) in vivo après administration dépend de son absorption (A), de sa distribution (D), de son métabolisme (M) et de son excrétion (E) qui sont les propriétés ADME d'un composé (Figure 1). La concentration d'un composé dans le sang, le plasma et les tissus/organes représente la somme de ces processus interdépendants.

La pharmacocinétique (PK) est donc l'étude du devenir d'un composé une fois qu'il a pénétré dans l'organisme. Sa distribution, son accumulation/compartimentation

Figure 1: Les processus de l'ADME en pharmacocinétique

dans les tissus et son métabolisme en fonction du temps écoulé après l'administration permet de décrire précisément ce qui est arrivé au composé à la suite de son remaniement par l'organisme sur la base de l'évolution dans le temps de la concentration d'un composé dans le sang, le plasma, l'urine et les fèces. Cela contraste avec la pharmacodynamique, qui décrit les effets d'un composé sur l'organisme. Pour la suite de cette partie, nous nous focaliserons uniquement sur la pharmacocinétique des médicaments.[5]

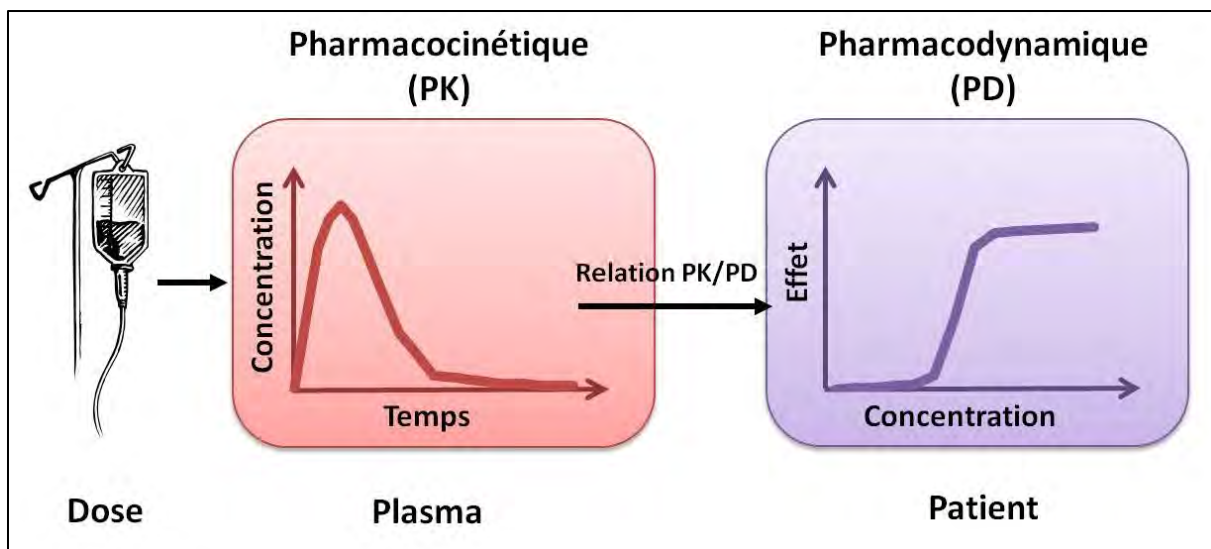


Figure 2: Modélisation de la relation entre pharmacocinétique et pharmacodynamique

### 1.1.1 Absorption

#### 1.1.1.1 Principes de l'absorption

L'absorption est le transfert d'un médicament de son site d'administration à la circulation sanguine. Le taux et l'étendue de l'absorption dépendent de la voie d'administration, de la formulation et des propriétés chimiques du médicament, ainsi que des facteurs physiologiques qui peuvent avoir un impact sur le site d'absorption.

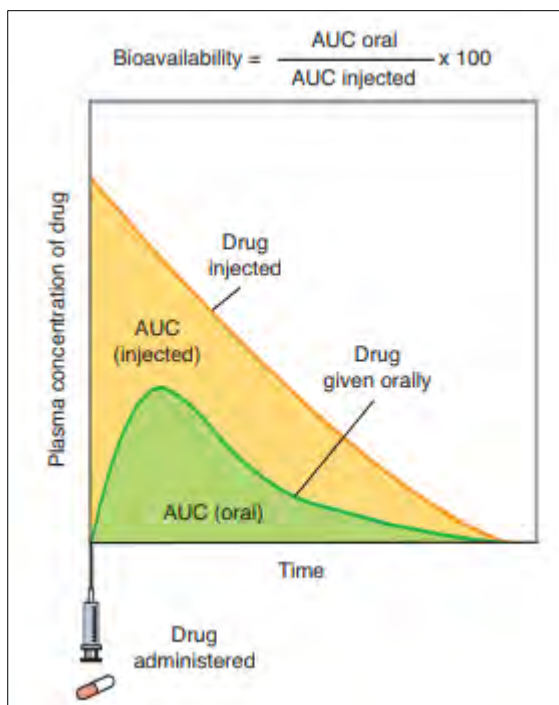


Figure 3: Concentrations plasmatiques du médicament en fonction du temps pour les voies orale et intraveineuse

Lorsqu'un médicament est administré par voie intraveineuse, l'absorption est absente du parcours du médicament car ce dernier passe du dispositif d'administration directement dans la circulation sanguine. Dans le cas d'une administration intraveineuse, la totalité de la dose du médicament est disponible pour se déplacer vers les sites d'action du médicament (Figure 3). L'administration par d'autres voies peut entraîner une disponibilité moindre en raison d'une absorption incomplète. Dans ce cas, une quantité moindre du médicament est acheminée par la circulation sanguine vers le site d'action. Lorsqu'un comprimé ou une gélule

est avalé, le médicament doit traverser les membranes sélectivement perméables des cellules qui tapissent le tractus gastro-intestinal pour atteindre la circulation sanguine.[6]

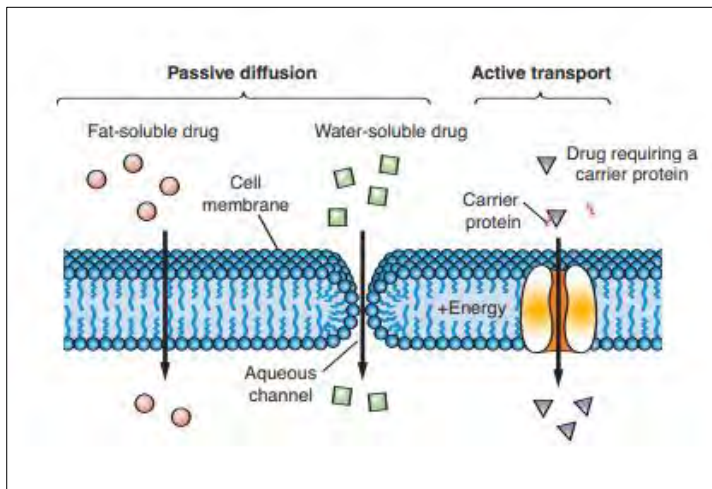


Figure 4: Différentes absorptions possibles des médicaments à travers la barrière intestinale

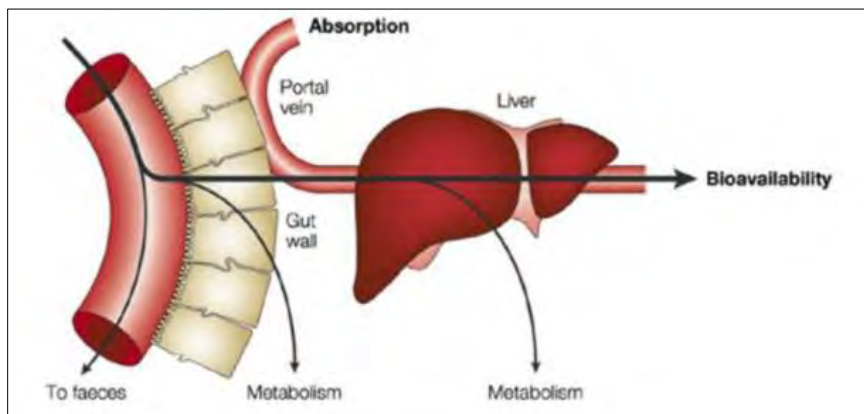
En fonction de leurs propriétés chimiques et physiques, les médicaments seront absorbés soit par diffusion passive, soit par transport médié par un transporteur au travers de ces membranes. La diffusion passive se produit selon un gradient de concentrations qui correspond à la différence de concentrations d'un côté à l'autre de

la membrane. C'est la tendance naturelle des substances à se déplacer d'une région de plus forte concentration vers une région de plus faible concentration ; en d'autres termes, les substances se déplacent vers le bas du gradient de concentrations. Les molécules de médicaments se déplacent à travers les membranes ou traversent les pores entre les cellules épithéliales (Figure 4). La diffusion est plus efficace avec les médicaments de faible poids moléculaire. Ce mouvement est uniquement dû à l'énergie cinétique des molécules et se poursuit jusqu'à ce que les concentrations atteignent l'équilibre. La grande majorité des médicaments accèdent à la circulation sanguine par diffusion. Les médicaments, qui sont généralement plutôt liposolubles (solubles dans les graisses), traversent facilement la plupart des membranes biologiques. Les médicaments très hydrosolubles pénètrent la membrane cellulaire par des canaux aqueux. Quelques médicaments qui ressemblent beaucoup à des composés naturels sont absorbés par le biais d'un transport médié par un transporteur. Ce processus nécessite des protéines porteuses qui s'attachent aux molécules de médicament et les font passer activement à travers la membrane. Le transport médié par le transporteur nécessite de l'énergie et peut déplacer les molécules contre le gradient de concentration. [7]

#### 1.1.1.2 Biodisponibilité

La relation entre la dose de médicament et la quantité finalement délivrée dans la circulation sanguine est définie comme la biodisponibilité et est généralement exprimée en pourcentage. Si une dose de 1 gramme d'un médicament est administrée par voie orale et que la moitié de cette dose atteint la circulation systémique, la biodisponibilité du médicament est de 50 %. La

biodisponibilité est calculée et non mesurée directement. La représentation graphique des concentrations sériques en fonction du temps fournit également les données nécessaires pour calculer la biodisponibilité. L'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps représente la quantité totale de médicament atteignant le système circulatoire (Figure 3). Cette courbe aura une forme différente selon la voie d'administration du médicament. La courbe obtenue en traçant les concentrations mesurées après l'administration intraveineuse d'un médicament sert de référence pour la biodisponibilité complète. Pour déterminer la biodisponibilité des formulations non intraveineuses, l'aire sous la courbe obtenue après administration du médicament est comparée à l'aire obtenue lorsque la même dose est administrée par voie intraveineuse. Le rapport entre les deux est la biodisponibilité de la formulation testée. L'environnement acide ou la présence d'aliments dans l'estomac, la solubilité et les autres propriétés chimiques du médicament, ainsi que l'effet de l'exposition initiale aux processus métaboliques dans le foie peuvent tous réduire la quantité de médicament qui atteint la circulation systémique après administration orale, réduisant ainsi la biodisponibilité du médicament. Lorsqu'un médicament est absorbé par le



tube digestif, il doit passer par le foie avant d'entrer dans la circulation générale (Figure 5). Si le médicament est soumis à un métabolisme hépatique, la quantité

Figure 5: Effet de premier passage hépatique

de médicament qui atteint la circulation générale est réduite. Certains médicaments subissent un métabolisme important lors d'un seul passage dans le foie. C'est ce qu'on appelle l'effet de premier passage hépatique.[8]

Un certain nombre de facteurs spécifiques au patient peuvent affecter l'absorption. L'absorption à partir de tout site d'administration nécessite un flux sanguin. Un patient en état de choc ou en arrêt cardio-pulmonaire devra se faire administrer des médicaments par voie intraveineuse pour obtenir la réponse souhaitée, car la circulation sanguine est réduite dans ces situations. La plus grande partie de l'absorption après une administration orale se produit dans l'intestin grêle en raison de sa plus grande surface et donc d'une plus grande circulation

sanguine. Une altération significative de l'absorption peut se produire lorsque des sections de l'intestin grêle sont retirées pour des raisons médicales. Le temps de contact avec la paroi épithéliale du tube digestif est également un facteur important de l'absorption des médicaments. Chez les personnes dont le temps de transit dans le tube digestif est très rapide, en raison d'une diarrhée sévère par exemple, les médicaments ne peuvent être absorbés efficacement. Inversement, tout ce qui retarde la vidange de l'estomac (par exemple, un repas copieux) retardera également et réduira potentiellement l'absorption. Certains médicaments présentent des interactions médicament-aliment ou médicament-médicament avec d'autres composés présents dans le tube digestif. Des aliments spécifiques ou d'autres médicaments peuvent se lier à un médicament et empêcher son absorption. L'interaction entre la tétracycline et les produits laitiers ou les antiacides est un bon exemple de cet effet. Bien qu'une exposition excessive à l'acide gastrique puisse avoir un effet négatif sur certains médicaments, les patients présentant des niveaux très faibles d'acide gastrique (achlorhydrie) présentent une dissolution inadéquate des comprimés et donc une mauvaise absorption des médicaments. L'achlorhydrie est plus fréquente dans la population âgée.[7]

### 1.1.2 Distribution

Une fois qu'un médicament est absorbé dans la circulation sanguine, il peut être transporté dans tout l'organisme. Ce processus, appelé distribution, est réversible ; pendant que certaines molécules interagissent avec des récepteurs sur les membranes cellulaires ou à l'intérieur des cellules, d'autres molécules peuvent retourner dans la circulation sanguine. L'acheminement d'un médicament de la circulation sanguine vers son site d'action dépend principalement du débit sanguin, de la perméabilité capillaire, du degré de liaison (fixation) du médicament aux protéines sanguines et tissulaires et de la solubilité lipidique relative de la molécule. Le flux sanguin vers les différents organes du corps n'est pas égal. Les organes les plus importants du corps reçoivent la plus grande quantité de sang. Ces organes comprennent le cerveau, le foie et les reins. Les muscles squelettiques et les os reçoivent moins de sang, et le tissu adipeux (graisse) en reçoit le moins. Si le flux sanguin était le seul facteur affectant la distribution, il serait raisonnable de s'attendre à ce que des concentrations élevées de médicaments administrés apparaissent toujours dans le cerveau et le foie. En réalité, peu de médicaments présentent une bonne pénétration du système nerveux central. La structure anatomique du réseau capillaire dans le cerveau crée une barrière importante au passage de nombreux médicaments et est communément appelée la barrière hémato-encéphalique.

Cette barrière est une adaptation qui, pour l'essentiel, protège le tissu cérébral de l'invasion par des substances étrangères. Pour pénétrer facilement dans le cerveau, les médicaments doivent être d'un assez faible poids moléculaire et liposolubles ou doivent être captés par le mécanisme de transport à médiation par transporteur dans le système nerveux central. Cela explique pourquoi les gaz anesthésiques, petits et très liposolubles, pénètrent rapidement et facilement dans le cerveau pour provoquer une anesthésie, alors que d'autres molécules plus grosses et hydrosolubles, comme les antibiotiques de la famille des pénicillines, pénètrent beaucoup moins dans le système nerveux central. Si l'on compare les capillaires relativement imperméables du système nerveux central aux parois capillaires hautement perméables du foie et de la rate, on constate que les capillaires présentent des espaces entre leurs cellules qui permettent aux grosses protéines de passer jusqu'à la membrane basale capillaire.[9]

Le sang est composé d'un certain nombre d'éléments, dont le plasma, les hématies, les leucocytes et les protéines plasmatiques. La plupart des médicaments se lient de manière réversible aux protéines plasmatiques à des degrés divers. L'albumine est la protéine plasmatique ayant la plus grande capacité de fixation des médicaments. La liaison aux protéines plasmatiques affecte la distribution du médicament dans les tissus, car seul le

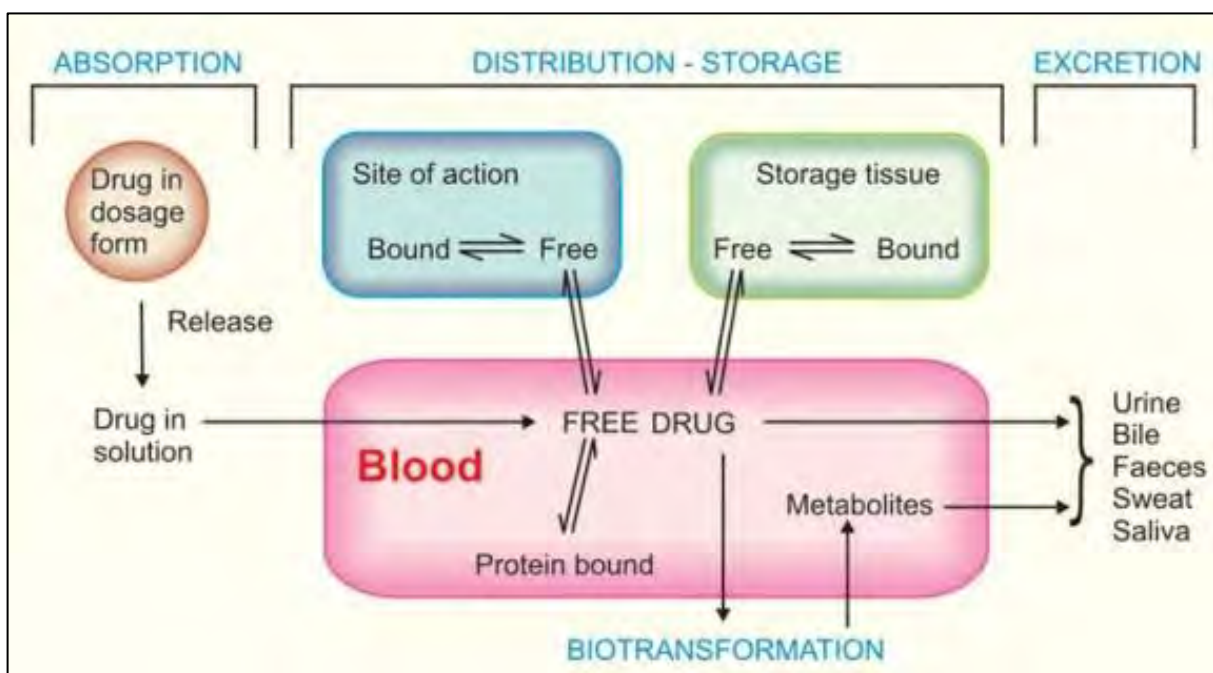


Figure 6: Les différents processus pharmacocinétiques

médicament qui n'est pas lié est disponible pour pénétrer dans les tissus, peut se lier aux récepteurs et exercer une activité : c'est ce qu'on appelle la fraction libre, à l'inverse de la fraction liée (Figure 6). Lorsque le médicament libre quitte la circulation sanguine, une plus grande quantité de médicament lié est libérée des sites de liaison. De cette façon, les

médicaments maintiennent un équilibre entre le médicament libre et le médicament lié qui est unique à chaque composé, en fonction de son affinité pour les protéines plasmatiques. D'autres variables du patient peuvent affecter la distribution, notamment la composition corporelle ou l'âge du patient voire des pathologies telles qu'une insuffisance cardiaque. Ces facteurs affectent tous le volume apparent de distribution (Vd) d'un médicament et jouent finalement un rôle dans la détermination de la dose appropriée d'un médicament.

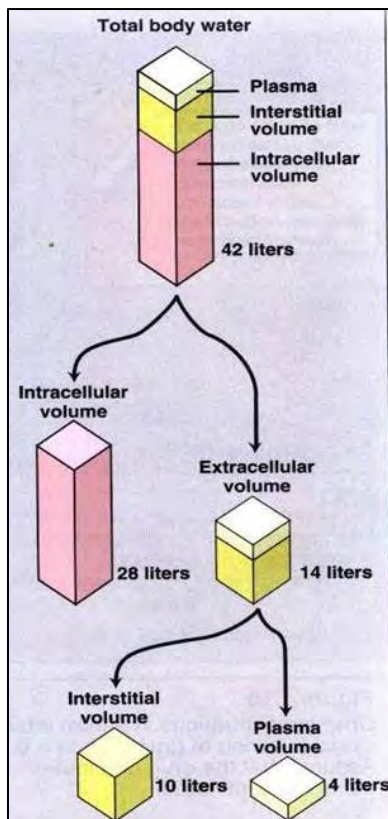


Figure 7: Compartiments liquidiens d'une personne moyenne pesant 70kg

Le volume de distribution est le volume hypothétique nécessaire pour rendre compte de la totalité du médicament dans l'organisme sur la base de la concentration sérique dans un échantillon de sang. Par exemple, supposons qu'une dose de 1 gramme du médicament X soit administrée par injection IV à un patient. Trente minutes plus tard, la concentration sérique (C) est de 25µg/ml car la concentration sérique se calcule par la dose divisée par le Vd. Si le médicament était distribué uniformément dans l'organisme, le volume apparent de distribution devrait être de 40 litres (L) pour rendre compte de la totalité de la dose du médicament. Le corps humain adulte est composé d'environ 60% d'eau. Par conséquent, le corps d'un adulte moyen pesant 70 kg contient 42L d'eau (Figure 7). L'eau totale du corps peut être conceptuellement divisée en trois espaces ou compartiments. Le liquide contenu dans la circulation

sanguine représente environ 5 L, soit environ 9 % du volume d'un adulte de taille moyenne. L'eau totale à l'extérieur des cellules (liquide extracellulaire) comprend le volume du plasma plus le liquide de l'espace interstitiel et représente environ 14L. Le liquide intracellulaire constitue les 28L restants. Les médicaments de poids moléculaire élevé ou les médicaments extrêmement hydrophiles ont tendance à rester dans le système circulatoire et les organes riches en sang, et ont un volume apparent de distribution plus petit. Les petits médicaments très lipophiles ont un grand volume apparent de distribution. Le volume de distribution devient souvent important lorsque les calculs de dosage sont effectués sur la base du poids. Un patient de petite taille et obèse ne présentera pas la même distribution d'une même dose d'un antibiotique aminoside qu'un autre patient grand et musclé d'un poids similaire.[10] Par

exemple, les aminosides sont hydrosolubles et restent principalement dans le liquide extracellulaire, c'est pourquoi la posologie doit être basée sur le poids corporel ajusté, qui reflétera plus correctement le véritable volume de liquide extracellulaire dans le corps. Le dosage des médicaments chez les nourrissons et les enfants nécessite une attention particulière : la posologie ne peut pas simplement être ajustée en fonction du poids inférieur des enfants. La composition corporelle des enfants est très différente de celle des adultes. Leur corps contient un pourcentage beaucoup plus élevé d'eau et un pourcentage plus faible de muscles et de graisse. Les taux d'albumine peuvent également être plus faibles, en particulier chez les nouveau-nés. Ces variations entraînent des valeurs différentes pour le volume de distribution et affectent de manière significative le dosage du médicament.[11]

### 1.1.3 Métabolisation

Les médicaments sont éliminés de l'organisme soit sous forme inchangée par les reins et la bile, soit ils peuvent subir des modifications chimiques qui permettent de les excréter plus facilement. Le processus de modification chimique est appelé biotransformation, ou métabolisme. Comme indiqué précédemment, tout ce qui est absorbé par le tube digestif passe directement dans la circulation portale qui alimente le foie. Le foie est adapté pour éliminer les composés de l'organisme et constitue le principal site de métabolisation des médicaments, mais des médicaments spécifiques peuvent subir une biotransformation dans d'autres tissus. Les reins ne peuvent pas excréter efficacement les médicaments très liposolubles qui traversent facilement les membranes cellulaires, car ils sont réabsorbés lors des dernières étapes de la filtration. Ces composés doivent d'abord être métabolisés dans le foie en composés plus hydrosolubles, puis éliminés. Il existe deux types de processus métaboliques que les médicaments subissent dans le foie. La plupart d'entre eux subissent un seul type de réaction ou les deux.



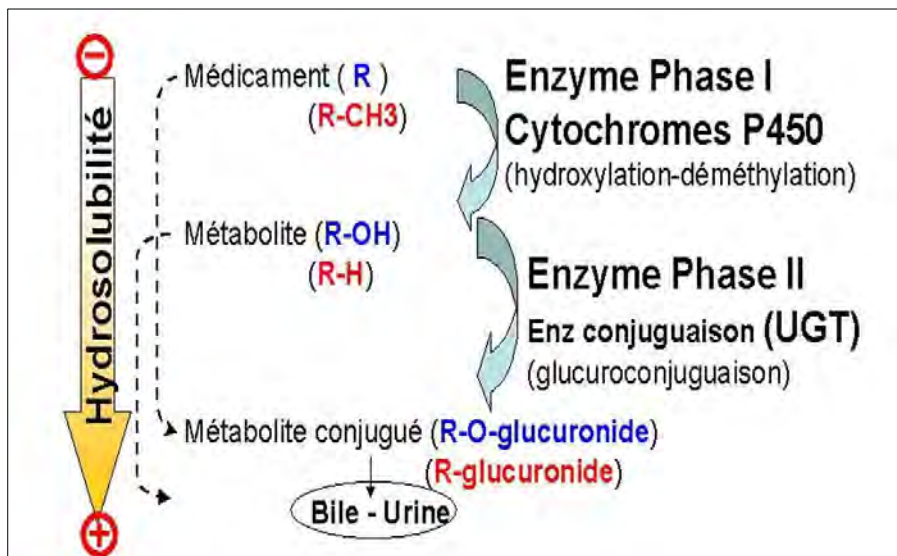


Figure 8: Métabolisation des médicaments

Dans le premier type de réaction, les médicaments sont rendus plus polaires par des réactions d'oxydoréduction ou d'hydrolyse (Figure 8). Ces réactions font appel à des enzymes métaboliques, le plus souvent celles du

système enzymatique du cytochrome P450, pour catalyser la biotransformation. Dans les réactions catalysées par des enzymes, la vitesse de la réaction est accélérée par la présence d'enzymes. Une quantité limitée d'enzymes est présente à tout moment dans le foie. Comme la vitesse du métabolisme des médicaments catalysé par les enzymes est limitée par la quantité d'enzymes disponibles, le métabolisme est considéré dans ces cas comme un processus saturable. Cela signifie que le taux de conversion ne se poursuivra au rythme normal que jusqu'à ce que la réserve d'enzyme disponible soit utilisée. À ce moment-là, le métabolisme est ralenti jusqu'à ce que l'enzyme soit à nouveau disponible. Pour les doses habituelles de la plupart des médicaments, ces réactions n'atteignent jamais la saturation. Il existe quelques médicaments dont les doses peuvent atteindre le point de saturation des enzymes. Une fois que les enzymes sont saturées, les niveaux sanguins augmentent de façon exponentielle vers la toxicité.[12] Le deuxième type de métabolisme implique des réactions de conjugaison. Dans ce type de réaction, le médicament en cours de modification est joint à une autre substance, comme l'acide glucuronique, l'acide sulfurique, l'acide acétique ou un acide aminé. La glucuronidation est la réaction de conjugaison la plus courante. Le résultat de la conjugaison est un composé plus hydrosoluble qui est plus facile à excréter par les reins. Ces métabolites sont le plus souvent thérapeutiquement inactifs. Certains agents sont initialement administrés sous la forme d'un composé inactif (promédicament) afin d'en améliorer la disponibilité ou de réduire les effets secondaires. Le métabolisme convertit la prodrogue en sa forme active. La fosphénytoïne, par exemple, est un promédicament de la phénytoïne, un médicament utilisé pour les troubles convulsifs[13]. La fosphénytoïne est

absorbée plus complètement et plus rapidement que la phénytoïne lorsqu'elle est administrée par injection IM et peut être utilisée plus facilement dans les situations critiques.[14]

Le métabolisme des médicaments peut varier considérablement entre les groupes de population. La déficience de certaines enzymes métabolisant les médicaments est génétique et entraîne une mauvaise tolérance à certains médicaments. Par exemple, de nombreuses personnes Asiatiques et Amérindiens ont des difficultés à métaboliser les médicaments qui nécessitent une acétylation, comme l'éthanol. Ces personnes présentent une faible tolérance à ces médicaments et peuvent subir des effets indésirables à un taux beaucoup plus élevé que la population moyenne. L'âge est une autre variable importante qui a une incidence sur le métabolisme. La fonction des organes décline progressivement avec l'âge et les personnes âgées peuvent mal tolérer les médicaments qui nécessitent un métabolisme. Chez les très jeunes, il faut accorder une attention particulière à la posologie des médicaments en raison de l'immaturité de leurs systèmes organiques. Des interactions médicamenteuses peuvent se produire entre deux médicaments qui sont métabolisés par les mêmes systèmes enzymatiques dans le foie. Comme il y a une limite aux enzymes disponibles pour le métabolisme, l'excès de médicament restera actif et libre d'exercer un effet ailleurs dans le corps. Habituellement, parmi deux médicaments qui sont métabolisés par le même système enzymatique, l'un a une plus grande affinité pour l'enzyme, et les niveaux du second médicament s'accumulent. Dans certains cas, le médicament métabolisé va induire la production d'un plus grand nombre d'enzymes. L'induction enzymatique ouvre la voie à un autre type d'interaction médicamenteuse, car la production accrue d'enzymes de métabolisation peut entraîner des taux d'élimination plus élevés et la nécessité d'augmenter la dose du second médicament. Un bon exemple de médicament qui stimule la production d'enzymes de métabolisation est le phénobarbital, un médicament utilisé pour traiter certaines formes d'épilepsie.

### 1.1.4 Excrétion

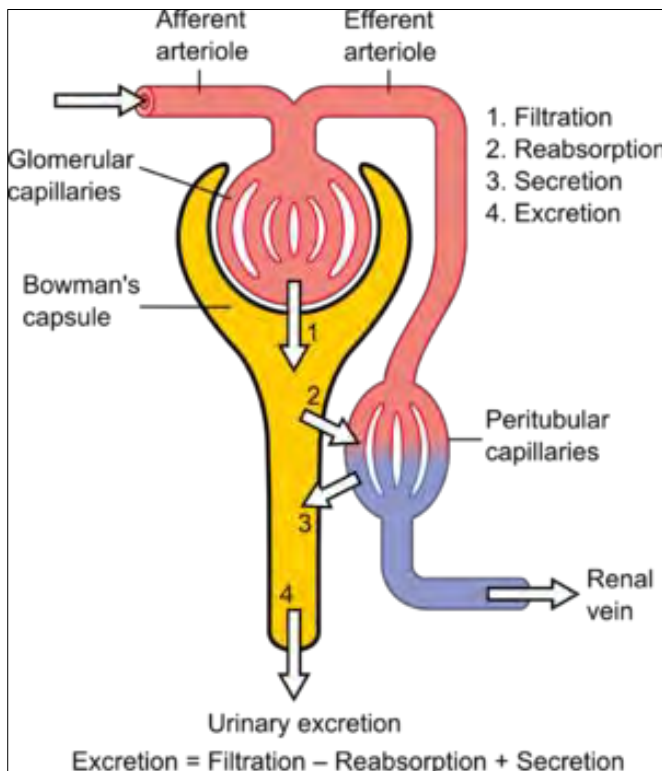


Figure 9: Elimination rénale

Lorsqu'un médicament est absorbé et distribué dans l'organisme, il doit ensuite être éliminé, sinon les concentrations du médicament continueraient à augmenter avec chaque dose successive. L'évacuation complète du médicament de l'organisme est appelée excrétion. L'élimination du médicament englobe à la fois le métabolisme du médicament et son excrétion par les reins et, dans une moindre mesure, par la bile. L'excrétion dans l'urine est l'un des plus importants mécanismes d'élimination des médicaments (Figure 9). Les reins

agissent comme un filtre pour le sang et créent l'urine comme véhicule pour l'élimination des composés. Le sang pénètre dans le rein par les artères rénales, puis est filtré par le glomérule. Le filtrat glomérulaire se concentre et les substances sont éliminées lorsqu'il passe dans le tubule rénal et devient finalement l'urine. Les molécules médicamenteuses présentes dans le sang qui ne sont pas liées à l'albumine sont également filtrées dans le filtrat glomérulaire. Lorsque les médicaments n'ont pas été transformés en composés hydrosolubles dans le foie, ils sont susceptibles d'être réabsorbés dans la circulation sanguine à la fin du processus de filtration, et de circuler à nouveau dans l'organisme. S'ils sont hydrosolubles, ils se retrouveront dans l'urine et seront excrétés. Lorsqu'un médicament est administré de manière répétée, comme c'est le cas chez la plupart des patients, la quantité totale de médicament dans l'organisme augmente jusqu'à un certain point, puis se stabilise. A ce stade, la quantité absorbée par le patient est égale à la quantité éliminée par le foie et les reins. Cet état d'équilibre est appelé état stationnaire, et les niveaux de médicament resteront relativement constants à moins d'un changement de dose, d'une interruption du traitement ou d'une défaillance des organes d'élimination. Les effets thérapeutiques de nombreux médicaments sont étroitement liés à un intervalle de mesure de taux sériques à l'état

d'équilibre et les cliniciens surveilleront ces taux et ajusteront les doses si nécessaire afin que les patients obtiennent la réponse médicamenteuse appropriée notamment grâce au STP.

L'élimination complète d'un médicament de l'organisme dépend d'une fonction hépatique et rénale normale. Le rein est le principal organe d'excrétion ; toutefois, le foie contribue également à l'élimination par le métabolisme et l'excrétion dans les fèces via la bile. Lorsqu'un patient présente une fonction rénale réduite ou un autre problème qui allonge la demi-vie d'un médicament, un ajustement de la posologie est nécessaire. Si la posologie n'est pas ajustée, le médicament s'accumulera dans l'organisme. L'insuffisance rénale ou hépatique, ou les conditions dans lesquelles le flux sanguin vers ces organes est réduit, compliquent le choix du médicament et de la dose. Les médicaments qui dépendent de l'excrétion par les reins ne sont pas le meilleur choix pour les patients souffrant d'insuffisance rénale. Les patients souffrant d'une maladie hépatique toléreront mieux les médicaments qui peuvent être éliminés exclusivement par les reins. L'âge doit être pris en compte dans une discussion sur l'excrétion des médicaments. Les personnes très jeunes et très âgées auront des taux d'excrétion plus faibles ; les personnes âgées en raison de la détérioration de la fonction des organes[15] et les très jeunes, parce que les reins n'ont pas atteint leur pleine maturité[16]. Les doses doivent souvent être réduites chez ces patients. Les interactions médicamenteuses, par exemple lorsque plusieurs médicaments entrent en compétition pour les processus métaboliques, peuvent également réduire l'élimination des médicaments. Cela complique le choix du médicament et de la dose les plus appropriés, et ce choix devient plus obscur lorsqu'un patient prend de nombreux autres médicaments.[17]

## 1.2 Définition du STP

### 1.2.1 Niveau 1

Les anti-infectieux sont utilisés dans le traitement de diverses infections sévères. Le critère pharmacocinétique/pharmacodynamique corrélé à leur efficacité est le rapport ASC/CMI. Toutefois, du fait d'une biodisponibilité et/ou d'une clairance d'élimination extrêmement variables entre les patients, ils présentent une forte variabilité interindividuelle de leur exposition (ASC). De plus, ils peuvent aussi être à l'origine d'effets indésirables, notamment lorsque leur exposition dépasse un certain seuil. Pour ces raisons, le Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP) des anti-infectieux est recommandé par différentes sociétés savantes.[18]

Maximiser les chances de guérison des patients requiert une prise en charge personnalisée impliquant une individualisation du schéma posologique. En effet, individualiser la dose et la

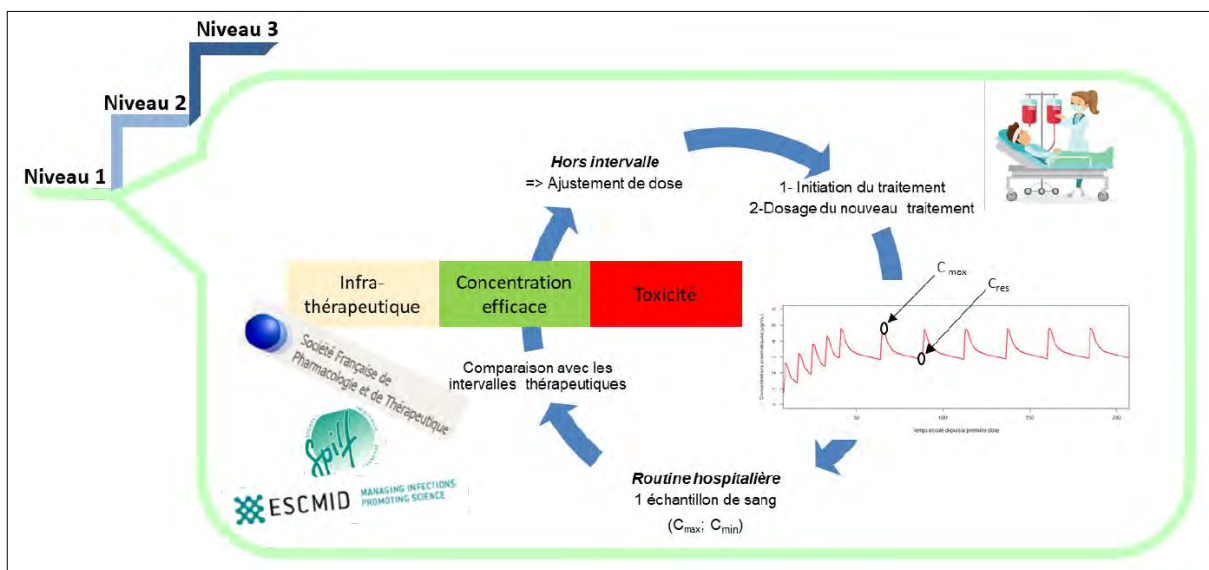


Figure 10 : Interprétation des concentrations mesurées : STP de "Niveau 1"

fréquence d'administration du médicament a pour objectif de garantir une exposition suffisante au niveau de la cible pharmacologique. Cette individualisation peut être réalisée grâce à la mesure de concentrations. L'interprétation de la concentration mesurée peut être réalisée selon différentes modalités.

Le STP traditionnel, arbitrairement dénommé STP de "Niveau 1" (Figure 10), consiste à vérifier que les concentrations mesurées à des instants précis, habituellement le pic (i.e.  $T_{max}$  moyen) et/ou la résiduelle (i.e., juste avant réadministration du médicament), appartiennent à des intervalles de référence généralement obtenus par consensus et publiés dans des recommandations nationales et/ou internationales.

Le STP de "Niveau 1" présente l'avantage d'être directement accessible aux équipes médicales. En revanche, il présente trois limites majeures :

- Il impose que la cinétique du médicament ait atteint l'état d'équilibre (i.e., profil des concentrations en fonction du temps reproductible d'une administration à l'autre), exception faite pour certains médicaments (aminosides) ;
- Il impose de respecter un instant de prélèvement, qui peut être différent d'un médicament à l'autre, et fonction du nombre de prise(s) journalière(s) (i.e., soit le  $T_{max}$ , soit l'instant précédent la réadministration) ;
- Il donne une information très approximative de l'exposition du patient à un médicament (en particulier pour des populations connues pour avoir un

comportement pharmacocinétique très différent de celui rapporté dans les essais cliniques de phases I/II/III).

C'est la raison pour laquelle certaines équipes en France et dans le reste du monde utilisent une approche reposant sur l'utilisation de modèles de pharmacocinétique de population (PK POP). Ainsi, à partir d'un modèle de PK POP choisi selon des critères de sélection préétablis, il est possible de prédire le profil des concentrations en fonction du temps pour :

- Une population présentant les mêmes caractéristiques clinico- biologiques que celles du patient pour lequel un dosage plasmatique/sanguin a été réalisé ;
- Pour un même schéma posologique (i.e., dose et fréquence d'administration) ;
- Quel que soit l'instant de prélèvement après initiation du traitement ;
- Quel que soit l'instant de prélèvement entre deux administrations.

Ainsi, la modélisation, et plus précisément l'approche Bayésienne, associée au dosage quantitatif, permet une interprétation affinée de l'exposition du patient à anti-infectieux et de proposer un schéma posologique individualisé.

Une fois la concentration mesurée, elle est interprétée à l'aide d'un modèle de PK POP.

### 1.2.2 Niveau 2

Dès lors qu'un modèle de PK POP est utilisé dans le cadre du STP, la concentration mesurée est interprétée selon une approche très différente de celle appliquée pour le STP de "Niveau 1". Nous avons arbitrairement attribué l'appellation de "Niveau 2" au STP reposant sur

l'utilisation d'un modèle de PK POP (Figure 11). Ce "Niveau 2" permet de vérifier que la

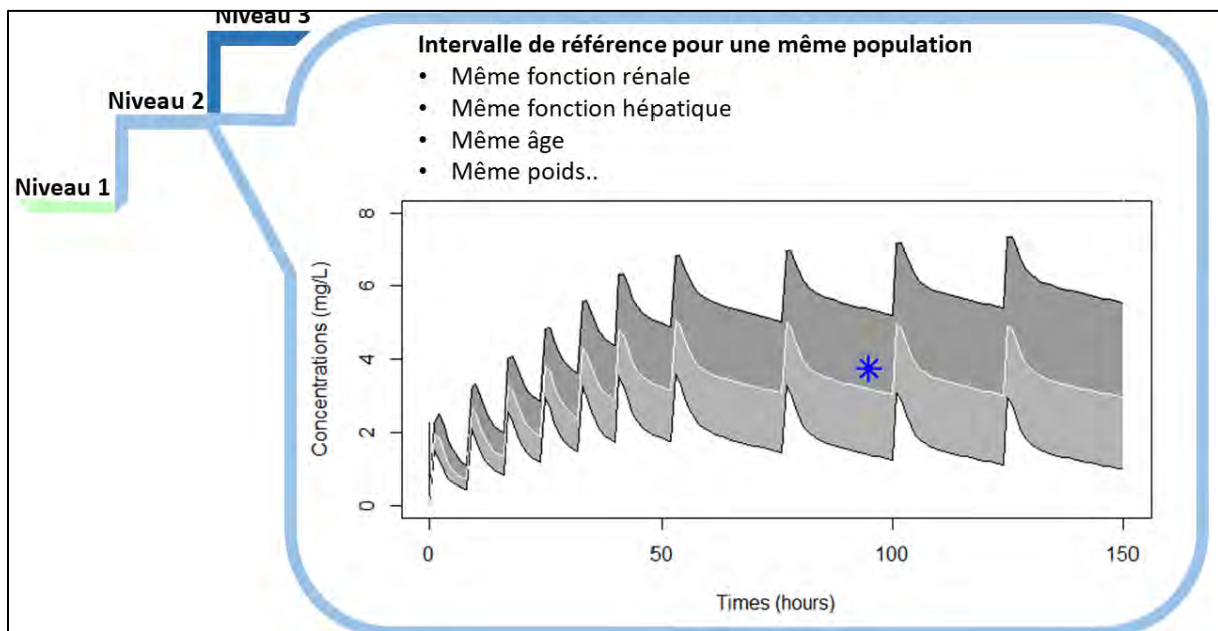


Figure 11 : Interprétation des concentrations mesurées : STP de niveau 2

concentration mesurée est bien en adéquation avec les valeurs attendues pour un même instant de prélèvement. Si tel est le cas, les profils simulés délimités par le 5ème et le 95ème percentiles (plus couramment appelés les Visual Predictive Check "VPC") renseignent sur les expositions minimale et maximale attendues pour le patient faisant l'objet d'un STP.

De façon contre-intuitive, l'appartenance de plusieurs concentrations du même patient au cours d'une ou de plusieurs administrations aux VPC, ne garantit pas selon l'approche strictement visuelle que le modèle est adapté au patient. En revanche, dans le cas où le patient présente une concentration en dehors des profils attendus, cela signifie que ce dernier n'appartient pas à la population qui a servi à créer le modèle. De façon plus explicite, cela signifie que le patient présente une ou plusieurs covariables clinico- biologiques non retenues dans le modèle et qui lui confère(nt) un comportement pharmacocinétique atypique. Auquel cas et en l'absence de tout autre modèle plus adapté, la seule option possible est de faire des prélèvements sanguins multiples entre deux administrations pour déterminer l'exposition par approche non compartimentale et/ou compartimentale. Ce dernier point constitue le principal inconvénient du "Niveau 2".

### 1.2.3 Niveau 3

Puis, avec ce même modèle associé aux informations inhérentes au patient (i.e., données clinico- biologiques, concentration(s) mesurée(s), schéma posologique), il est possible par approche Bayésienne d'estimer les paramètres pharmacocinétiques du patient et donc son

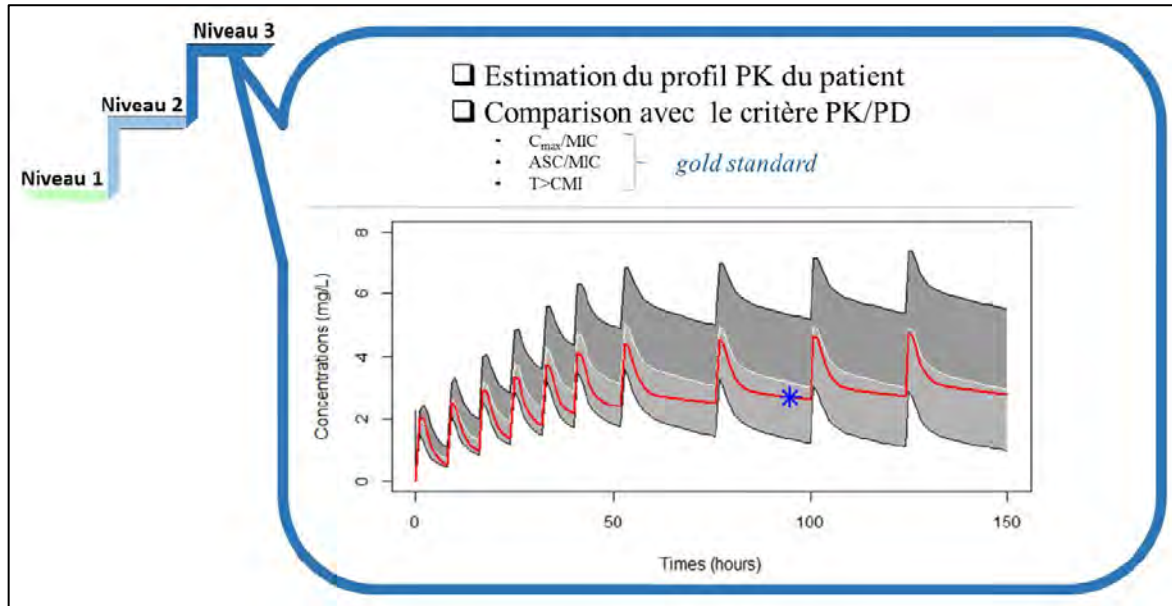


Figure 12: Interprétation des concentrations mesurées : STP de "Niveau 3" (i.e., approche Bayésienne)

profil cinétique le plus probable, comme cela est représenté par la courbe rouge sur la Figure 12. Nous avons arbitrairement dénommé cette approche le "Niveau 3".

Ce "Niveau 3" a pour intérêt de pouvoir définir le(s) schéma(s) posologique(s) (i.e., dose quotidienne, dose par administration, durée de la perfusion si perfusion, délai entre deux administrations...) à appliquer au patient de sorte à garantir une efficacité du traitement tout en limitant la survenue d'effets indésirables/toxicité. On parle alors d'ajustement individualisé du schéma posologique. De la même façon que pour le "Niveau 2", cette approche ne peut être appliquée que si le profil cinétique du patient est en adéquation avec ceux de la population ayant servi à la création du modèle de PK POP. Dans le cas contraire et en l'absence de tout autre modèle adapté, la seule option possible est de faire des prélèvements sanguins multiples entre deux administrations.

Lors de l'estimation des paramètres pharmacocinétiques individuels par approche Bayésienne et en raison du fait que peu de prélèvements sanguins (généralement un seul) sont habituellement réalisés entre deux administrations (épargne sanguine) dans le cadre du STP, cette estimation peut souffrir de ce qui est communément appelé le "shrinkage individuel" connu de tous les cinéticiens-modélisateurs mais jamais corrigé en pratique courante. De



façon simplifiée, cela signifie que la valeur des paramètres pharmacocinétiques individuels est plus ou moins biaisée car "tirée" vers la valeur moyenne de ces mêmes paramètres au sein de la population d'intérêt. Or il est logique de penser que la cinétique des médicaments pour les patients hospitalisés est assez éloignée de la moyenne et par conséquent souffre d'un fort "shrinkage individuel" qui nécessite une correction pour rendre l'information pharmacocinétique exploitable.

L'outil actuellement utilisé par le Laboratoire pour réaliser des ajustements individualisés des schémas posologiques correspond à un ensemble de scripts rédigés dans R. Ces scripts ont été conçus en collaboration avec l'UMR1436-INHERES. Ils comportent différentes parties faisant référence d'une part aux modèles de structure (modèle moncompartimental, bicompartimental, tricompartimental...) selon le schéma d'administration appliqué, et d'autre part au modèle d'erreur (variabilité et facteurs de variabilité des paramètres pharmacocinétiques ; variabilité résiduelle [analytique et inter-occasion]) du médicament d'intérêt. Les modèles sont directement issus de publications qui sont analysées selon des critères de sélection préalablement établis au sein de l'UMR1436-INHERES.

Ces scripts sont à la disposition de l'expert/évaluateur de ce dossier mais ne figurent pas en annexe pour des raisons de confidentialité. En effet, ces mêmes scripts sont actuellement utilisés dans un projet mené en collaboration avec la Direction des Services Numériques (DSN) du CHU de Toulouse, l'UMR1436-INHERES et le Laboratoire de Pharmacocinétique et Toxicologie. L'objectif de ce projet est de rendre accessible l'ajustement individualisé des schémas posologiques aux Laboratoires de Pharmacologie ainsi qu'aux équipes médicales, à l'échelle nationale mais aussi internationale, par le développement d'un site internet et une application SMARTPhone qui permettra de faire des ajustements individualisés de schémas posologiques par approche Bayésienne, intégrant le choix du modèle et la correction du "shrinkage individuel" en temps réel, pour un large panel de médicaments anti-infectieux (antifongiques, antibiotiques, antirétroviraux).

A titre d'information, le boosting est une approche actuellement très en vogue. Il consiste à pondérer les résultats de plusieurs modèles pour faire de l'ajustement individualisé. Toutefois, les modèles utilisés lors du boosting peuvent éventuellement avoir été construits à partir de populations présentant des caractéristiques clinico- biologiques très différentes du patient pour lequel le STP est requis. Nous restons dubitatifs sur le bienfondé de cette approche dans

le cadre du STP de "Niveau 3", qui présuppose que l'assemblage de modèles inadaptés peut conduire à une juste évaluation d'une pharmacocinétique individuelle.[19]

## 2 Techniques analytiques utilisées pour le STP au laboratoire de pharmacocinétique et toxicologie

### 2.1 Présentation du laboratoire de biologie médicale (LBM) du CHU de Toulouse

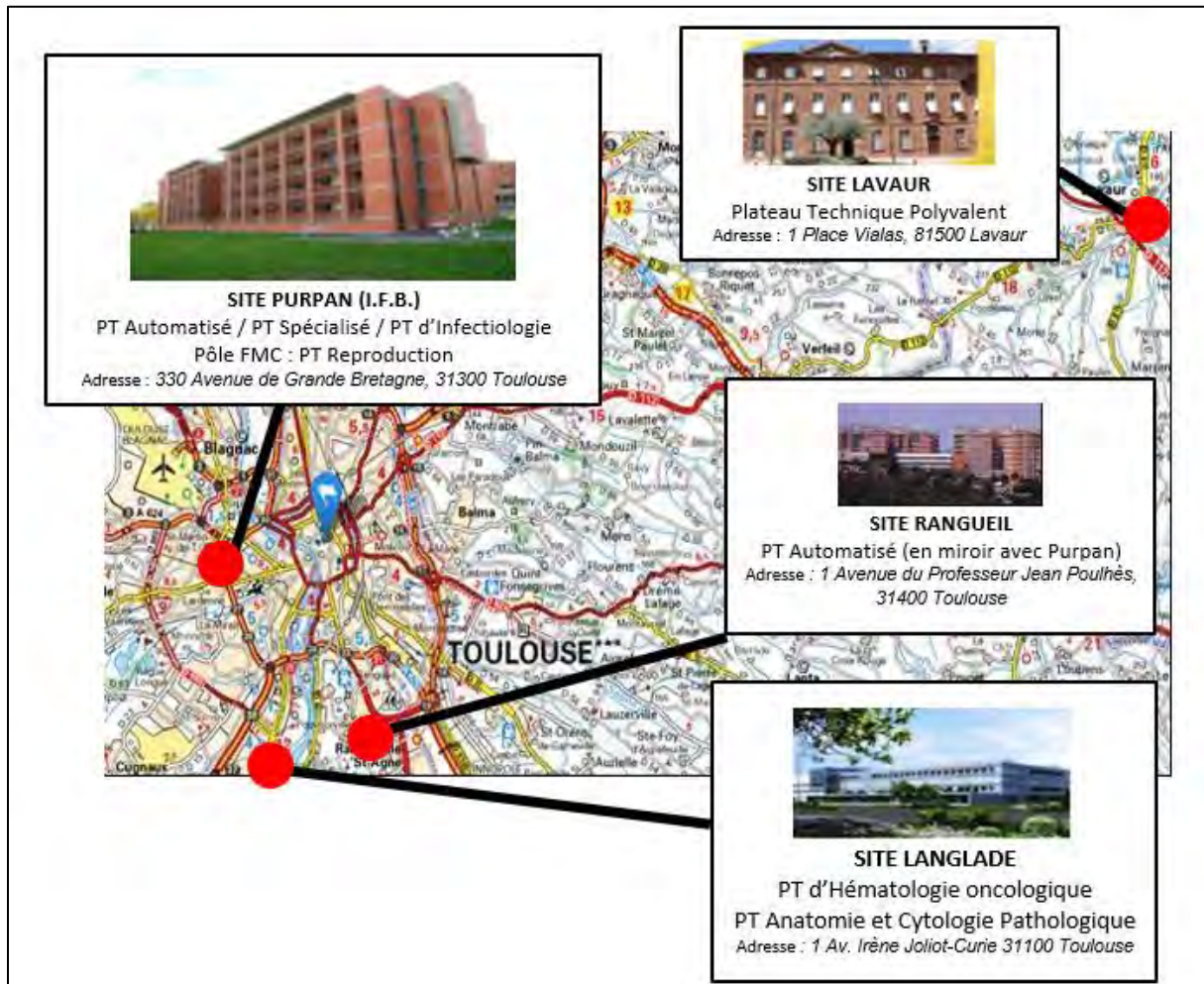


Figure 13: Localisation géographique de différents plateaux techniques sur les différents sites du CHU de Toulouse

Le pôle Biologie du CHU de Toulouse est regroupé en différents plateaux techniques répartis sur différents sites qui forment le Laboratoire de Biologie Médicale (LBM). Le LBM emploie plus de 650 personnes dont 1/3 de personnel médical (biologistes + internes en biologie) et 2/3 de personnel technique. Chaque année, le LBM réalise 8.5 millions d'examen répartis dans plus de 1.6 millions de demandes reçues. Environ 96% des examens réalisés au LBM sont accrédités COFRAC selon la norme NF EN ISO 15189 réglementaire pour la réalisation d'examen de biologie médicale. [20]

Ces sites sont au nombre de 4 ayant chacun des plateaux techniques (PT) multidisciplinaires :

- Site Purpan : 1 bâtiment dédié à la biologie y est présent, il regroupe :
  - PT péri-analytique : il fonctionne 24h/24 et gère l'arrivée des échantillons, leur enregistrement dans l'informatique centralisée de laboratoire, la préparation des prélèvements (centrifugation, aliquotage...) et leur mise à disposition pour la réalisation des analyses demandées. Ce secteur gère également l'envoi à d'autres laboratoires des analyses non réalisées au CHU.
  - PT Automatisé : il fonctionne 24 heures sur 24 pour fournir des examens de gros volumes relevant des activités suivantes :
    - Hémostase / Hématocytologie / Biochimie Générale / Biochimie Hormonale / Biochimie Nutrition / Immunologie / Marqueurs Tumoraux / Pharmacologie- Toxicologie / Hémostase
  - PT Spécialisé qui assure les examens de :
    - Biochimie Hormonale / Biochimie nutrition / Biochimie métabolique / Génétique moléculaire / Pharmacologie- Toxicologie / Génétique Médicale / Biologie Cellulaire / Immunologie
  - PT d'Infectiologie qui réalise les analyses de :
    - Bactériologie / Hygiène / Virologie / Parasitologie-mycologie / Cytologie
  - PT Reproduction, au sein de l'hôpital Paul de Viguier qui assure :
    - Spermiologie / Embryologie
- Site Rangueil :
  - PT Automatisé avec examens de Biochimie, Hématologie, Hémostase, Pharmaco-Toxicologie de routine et secteur d'Hémostase spécialisée. Fonctionne 24h sur 24.
- Site Langlade :
  - PT Hématologie Oncologique qui réalise les examens de :
    - Génétique des hémopathies
    - Génomique du myélome
    - Hématocytologie et Hémostase de routine
  - PT Anatomie et Cytologie Pathologique
- Site Lavour :
  - PT Polyvalent réalisant des examens de biologie de proximité en urgence et transfert des autres examens vers le CHU de façon pluriquotidienne:

- Biochimie générale / Hémostasie / Hématocytologie / Immuno-hématologie / Microbiologie

Le laboratoire de pharmacocinétique et toxicologie partage son activité entre les PT Automatisés de Purpan et Ranguel et le PT spécialisé où sont réalisées la plupart des analyses constitutives de l'activité de STP.

## 2.2 Technique de LC-MS/MS

LC-MS/MS signifie Liquid Chromatography - Mass Spectrometry/Mass Spectrometry ce qui en français signifie Chromatographie Liquide – Spectrométrie de Masse/Spectrométrie de Masse. Il s'agit de la technique utilisée pour le dosage de la majorité des anti-infectieux bénéficiant d'un STP au laboratoire de Pharmacocinétique et Toxicologie.

Avant toute chose, quelle que soit la technique analytique mise en œuvre, il est nécessaire pour procéder à la détermination de la concentration dans l'échantillon de réaliser une gamme d'étalonnage et d'utiliser des contrôles de qualité afin de pouvoir s'assurer que les valeurs des concentrations obtenues sont fiables.

Nous reviendrons sur l'aspect en tandem de la MS/MS plus tard et pour le moment nous parlerons uniquement de la LC-MS. La chromatographie liquide (LC) est un processus de séparation utilisé pour isoler des composés individuels au sein d'un échantillon.

On note six étapes pour la chromatographie liquide :

- L'équilibrage de la colonne
- Le chargement de l'échantillon
- Le lavage
- L'élution
- Le lavage final de la colonne
- La régénération de la colonne

La spectrométrie de masse quant à elle permet l'identification, la caractérisation et la quantification des composés chimiques en tant qu'analytes cibles sur la base de leurs masses moléculaires et/ou de leurs modèles de fragmentation respectifs. La masse moléculaire d'une molécule entière et/ou le modèle de fragmentation sont utilisés pour décrire un composé spécifique. Les trois processus de base de la spectrométrie de masse sont :

- La génération d'ions

- Le transport et la sélection des ions dans un environnement de vide poussé, généralement en fonction de leur valeur masse/charge ( $m/z$ )
- La détection d'ions

La LC MS/MS représente donc le couplage de ces deux techniques.[21]

### 2.2.1 Chromatographie liquide

La première étape de la LC-MS/MS est la chromatographie liquide (LC). De nos jours, la chromatographie liquide est généralement une chromatographie liquide haute performance (HPLC). La différence entre ces deux chromatographies est que l'HPLC est bien plus rapide que la LC car à la différence de la LC qui utilise la gravité, l'HPLC applique une forte pression générée par une pompe afin de séparer les différents composés au sein d'un échantillon.

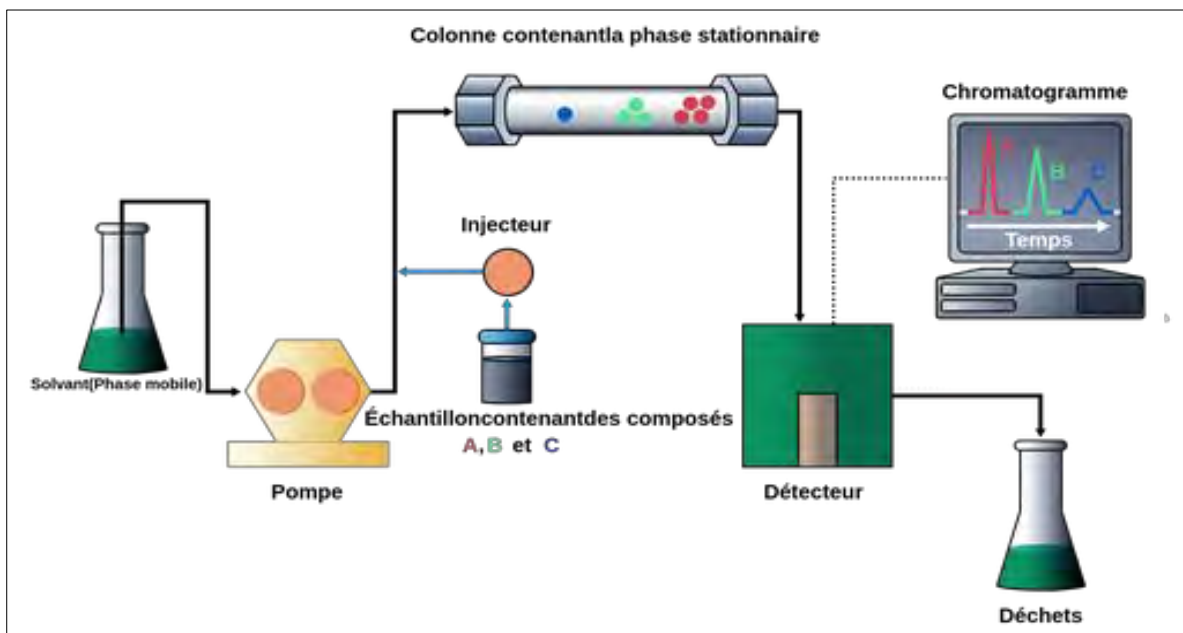


Figure 14: Représentation schématique d'une HPLC

Tout d'abord, le premier composant d'une HPLC est sa phase mobile. La phase mobile passe à travers la colonne contenant la phase stationnaire afin de séparer les molécules d'intérêt contenue dans l'échantillon qui est introduit via l'injecteur situé juste après la pompe. La gamme d'étalonnage et les contrôles qualités suivent le même processus que l'échantillon à analyser. Une fois injecté, l'échantillon est poussé via le solvant et une forte pression générée grâce à une pompe à travers une colonne qui contient une phase stationnaire. Des interactions physico-chimiques entre les deux phases permettent la séparation des molécules d'intérêt dans l'échantillon.

Ces interactions peuvent être basées sur :

- La taille moléculaire (chromatographie d'exclusion)

- La charge (chromatographie échangeuse d'ions)
- L'hydrophobicité (chromatographie d'interaction hydrophobe)
- Des interactions biologiques spécifiques (chromatographie d'affinité)
- Une combinaison de plusieurs des chromatographies situées ci-dessus (chromatographie bidimensionnelle)

La composition de la phase mobile est généralement modifiée au cours d'un cycle de séparation afin de modifier les forces des interactions des composés d'intérêt, c'est-à-dire de modifier le partage de phase de chaque composé entre les phases stationnaire et mobile. Chaque composé est ensuite élué de la colonne dans un ordre particulier, en fonction des forces relatives de son interaction avec la résine (colonne) et la phase mobile.

Au fur et à mesure que la phase mobile continue de s'écouler à travers la colonne, l'effluent de la colonne, ou éluât, est typiquement collecté en fractions tout en surveillant les

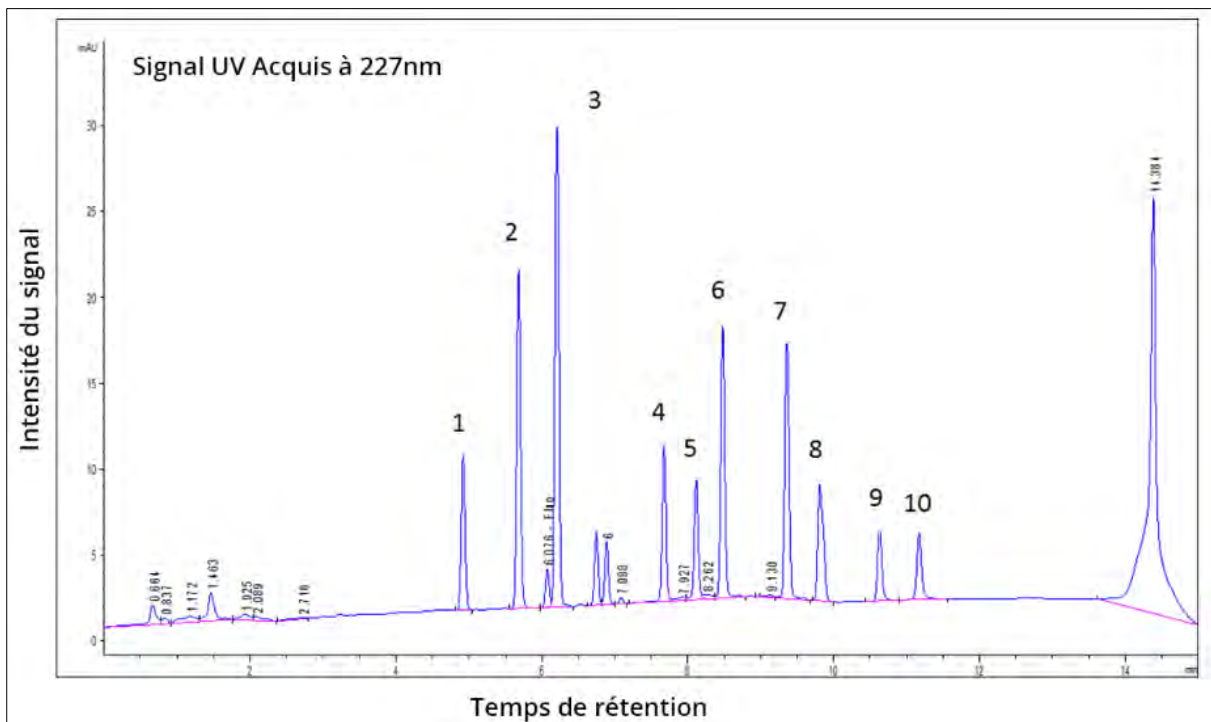


Figure 15 : Exemple de chromatogramme

concentrations des composés élués de la colonne au fil du temps pour obtenir une courbe d'éluion, ou chromatogramme. Le mode de détection varie en fonction de l'analyte d'intérêt. Plus souvent, un détecteur UV ou un spectrophotomètre est fixé au système de chromatographie pour surveiller en permanence l'éluion des protéines de la colonne en mesurant l'absorption de la lumière à 280 nm (A280). Le chromatogramme résultant est ensuite analysé pour quantifier les protéines dans l'éluât. Chaque pic distinct représente un

composant unique résolu par la colonne, et l'aire sous la courbe correspond à la quantité de ce composé élué de la colonne. Il est important de noter qu'un seul pic peut contenir plus d'une espèce de protéine ; par conséquent, une analyse plus poussée des fractions éluées peut être nécessaire.[22]

#### *2.2.1.1 Equilibrage de la colonne*

La plupart des protocoles de chromatographie liquide commencent par une étape d'équilibrage de la résine. Un tampon compatible avec la protéine d'intérêt et la résine de choix est passé sur la colonne. Une pratique courante consiste à équilibrer la colonne avec 5 à 10 volumes de colonne (CV) de tampon d'équilibrage. Les propriétés de la protéine d'intérêt sont également prises en compte dans le choix du tampon d'équilibrage, car les facteurs du tampon tels que la force ionique sont limités par la stabilité de la protéine ; en général, on évite les conditions du tampon d'équilibrage qui dénatureraient la protéine d'intérêt ou l'empêcheraient d'interagir avec la phase stationnaire.

#### *2.2.1.2 Chargement de l'échantillon*

Après l'équilibrage, l'échantillon est chargé sur la colonne. L'échantillon est généralement intégré dans un tampon ayant la même composition que le tampon d'équilibrage afin de maximiser l'interaction des protéines avec la phase stationnaire.

#### *2.2.1.3 Lavage de la colonne*

Une fois que les protéines ont été immobilisées sur la phase stationnaire, les protéines qui n'interagissent que faiblement ou de manière non spécifique avec la résine sont éliminées en lavant la colonne avec plusieurs volumes de tampon de lavage. Ce tampon de lavage peut avoir la même composition que le tampon d'équilibrage ou contenir des composants qui perturbent les interactions spécifiques faibles. La colonne est lavée jusqu'à ce qu'aucune protéine ne soit détectée dans l'éluât. Lorsqu'on utilise un système de chromatographie avec un détecteur UV, la colonne est lavée jusqu'à ce que la lecture de l'absorption à 280 nm revienne à la ligne de base.

#### *2.2.1.4 Elution de l'échantillon*

Une fois que toutes les protéines non spécifiques et à faible interaction ont été éliminées de la résine, les protéines qui interagissent fortement avec la résine sont éluées de la colonne en modifiant la composition du tampon qui passe sur la résine. Les techniques d'élutions varient en fonction du type de chromatographie utilisée.

### 2.2.1.5 Lavage final de la colonne

Une fois que la protéine d'intérêt a été éluée de la résine, toutes les protéines qui y restent encore liées sont décrochées en augmentant la force du tampon d'éluion. Cette étape permet de réutiliser les colonnes pour de futures séparations.

### 2.2.1.6 Régénération de la colonne

Après avoir éliminé les composés restants liés au milieu, la colonne est soit saturée avec un tampon d'équilibrage pour une réutilisation ultérieure soit remplie avec un tampon de stockage.

## 2.2.2 Spectrométrie de masse

La spectrométrie de masse est une technique d'analyse qui permet la détermination de la masse moléculaire de composés, leur identification et leur quantification.

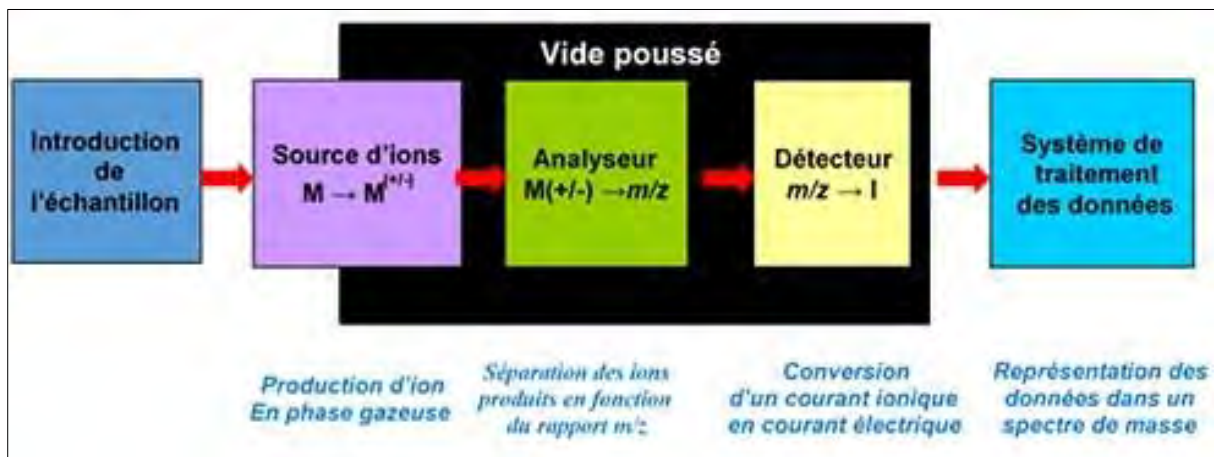


Figure 16: Procédé général de la spectrométrie de masse

Elle est basée sur la séparation et la détection d'ions apparus dans une source d'ionisation ou dans une chambre à collision. Les ions sont issus de la molécule qui est analysée. Les méthodes d'ionisation sont plus ou moins « douce ». Dans le cas d'une ionisation douce, les ions moléculaires sont formés suite à l'addition d'un ion ou la soustraction d'un électron. A l'inverse, des ionisation plus fortes telles que celles dans des chambres à collision produisent des ions moléculaires qui se fragmentent afin de donner des ions fils selon des règles de fragmentation connues et caractéristiques de chaque molécule d'intérêt qui souhaite être analysée. Ces ions sont par la suite transportés et sélectionnés dans un environnement de vide poussé puis détecté selon un rapport  $m/z$  (masse/charge) représenté par un spectre de masse.



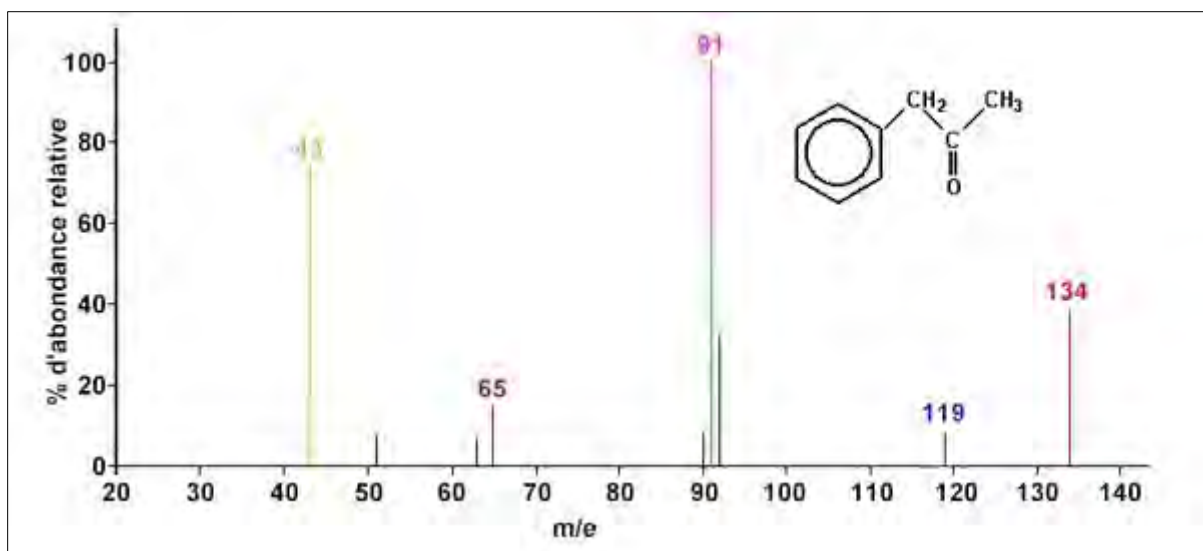


Figure 17: Exemple de spectre de masse

### 2.2.2.1 La génération d'ions

La génération d'ion peut se faire par plusieurs biais. La première méthode la plus ancienne est l'impact électronique (abrégée EI pour electron ionization en anglais). Dans l'EI, l'éluant volatil est soumis à un faisceau focalisé d'électrons accélérés provenant d'un filament chauffé dans un vide. L'interaction des molécules d'analyte avec les électrons entraîne une ionisation et une fragmentation de la plupart des molécules en un ensemble de fragments d'ions caractéristiques de l'analyte. L'EI est donc une technique très énergétique qui génère des informations structurales avec des modèles d'ions fragmentés propres à chaque molécule.

La principale limitation de l'EI est que les molécules analysées doivent être volatiles pour être présents dans la phase gazeuse. Cela a pour conséquence de limiter l'utilisation de l'EI dans les analyses biomédicales aux composés de faible poids moléculaire (maximum de 500 à 800 Da) et non polaires. Cette méthode est considérée comme une méthode d'ionisation « dure » qui fragmente la molécule mère en ions fils.

Au fur et à mesure du développement de la MS, de nouvelles techniques plus douces sans fragmentation et dégradation de la molécule d'intérêt font l'apparition dont l'ionisation par électrospray (abrégée ESI pour Electrospray ionisation en anglais).

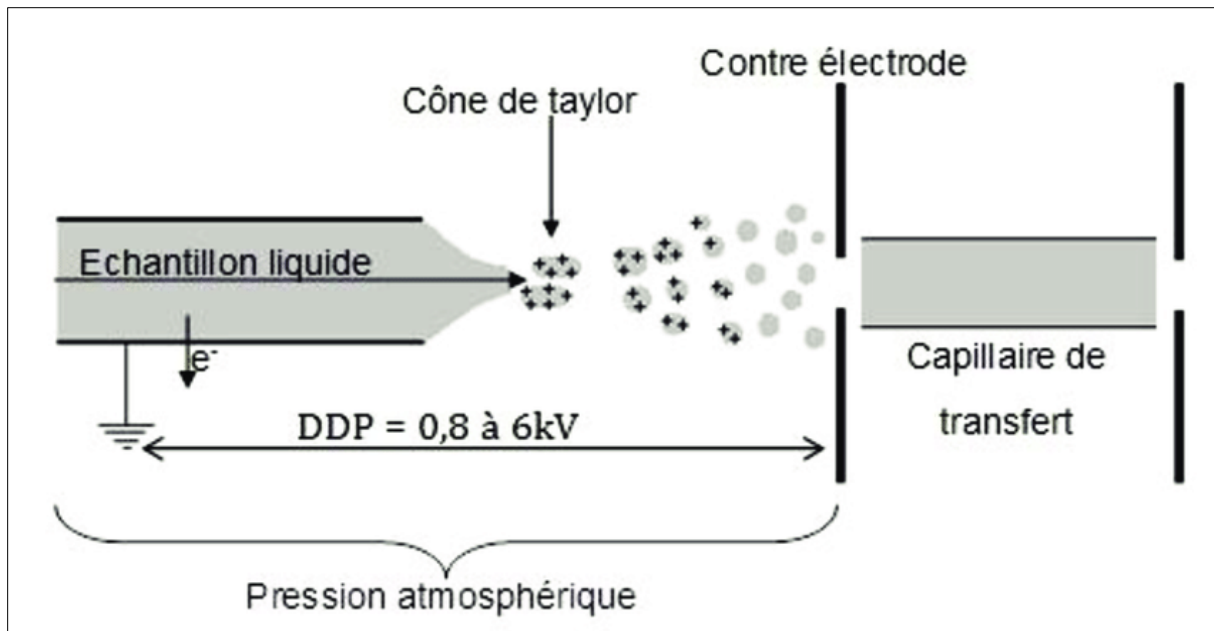


Figure 18: Représentation de l'électronébulisation

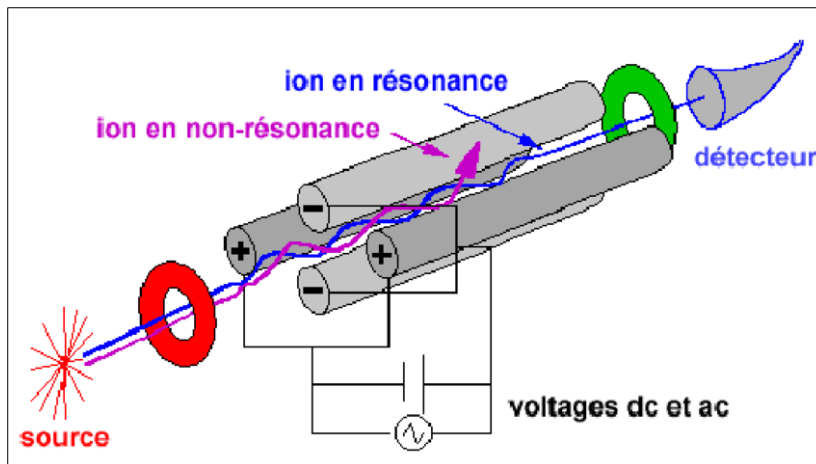
Le principal avantage de l'ESI est de pouvoir utiliser des analytes en phase liquide à pression atmosphérique, ce qui est beaucoup plus approprié pour les échantillons biologiques comparé à la phase gazeuse de l'EI. L'échantillon liquide à analyser (ici, il s'agit de l'éluant liquide dans un solvant partiellement organique de l'HPLC réalisée juste avant cette phase), est injecté dans un capillaire d'environ 100 $\mu$ m avec potentiel situé entre 2 et 5 kV (kiloVolts) environ avec un débit choisi (allant de quelques  $\mu$ L à 2mL par minute). Ce potentiel permet la création d'un champ électrique. L'échantillon liquide soumis à la force du champ électrique va former un cône de Taylor, en pointe. Cette pointe très fine va déformer le liquide et venir le transformer en gouttelettes chargées. Ces mêmes gouttelettes se fissionnent en gouttelettes plus petites (explosion de Coulomb) et la charge électrique des gouttelettes finit par se transférer à la molécule d'intérêt donnant un ion fils non fragmenté. L'ESI est donc une méthode d'ionisation « douce ».

#### 2.2.2.2 La sélection de l'ion

Le faisceau d'ions obtenus par l'ESI est dirigé et focalisé dans la zone à vide poussé d'un analyseur. Il existe différents types d'analyseurs (quadripôles, pièges à ions et les dispositifs TOF). Quel que soit le type d'analyseur, ils nécessitent tous un vide poussé obtenu par des pompes pour fonctionner efficacement.

L'analyseur le plus courant utilisé dans l'analyse clinique repose sur la théorie du quadripôle.

Le quadripôle est formé par 4 barres de métal qui sont installées de façon parallèle. Le



faisceau d'ions est guidé par des champs électriques générés par la configuration des barres. Une radiofréquence et un voltage sont appliqués aux barres de métal de façon à ce que seuls les ions avec ratio distinct masse

Figure 19: Représentation du quadripôle

moléculaire/charge puisse avoir une trajectoire stable et puissent passer à travers le quadripôle. A l'inverse, les autres molécules qui sont forcées de sortir du quadripôle et qui sont neutralisées car elle n'entrent pas en résonance avec celui-ci.

### 2.2.2.3 La détection de l'ion

Pour la détection de l'ion, peu importe la configuration de la MS choisie, des techniques relativement uniformes sont appliquées.

Les détecteurs d'ions sont installés dans la zone à vide poussé à la sortie du dispositif de sélection d'ions et les ions uniques induisent à un signal électrique : le courant ionique créé est donc transformé en courant électrique. Le courant électrique est ensuite représenté par un spectre de masse modélisé par un système de traitement des données.

### 2.2.2.4 La MS-MS (ou spectrométrie de masse en tandem)

Le principe de la MS-MS est la combinaison de deux quadripôles séparés par une cellule à collision.

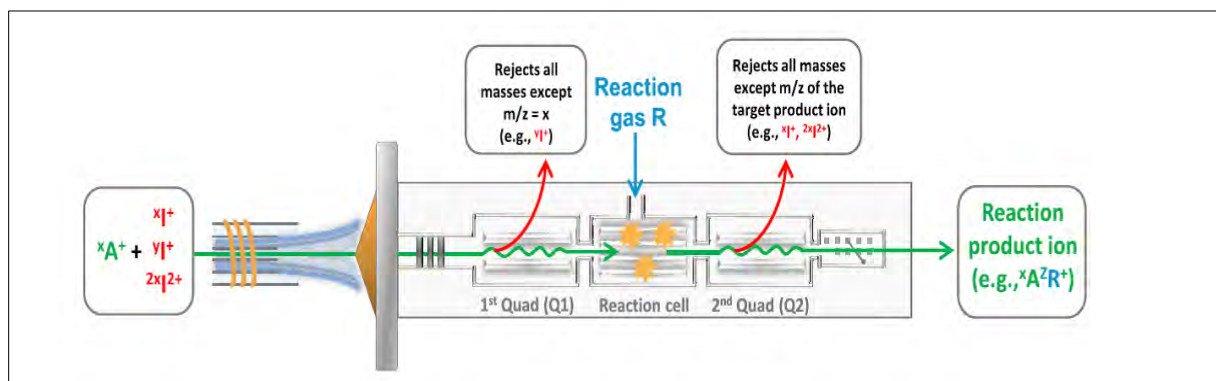


Figure 20: Principe de la MS-MS

Les molécules d'analyte cibles du premier quadripôle sont soumises à une fragmentation dans la cellule à collision en étant placées en présence d'un gaz de collision (généralement de l'argon ou de l'azote). Les ions émis du premier quadripôle se fragmentent en ions fils caractéristiques. La totalité de ces ions formés sont dirigés vers le second quadripôle dont la radiofréquence et le voltage sont choisis de façon à ne laisser passer qu'un seul ion fils fragmenté tandis que tous les autres seront éliminés.

Les avantages de la MS-MS sont multiples :

- Elle offre la possibilité d'étudier différentes molécules même si elles proviennent de la même famille structurale
- Elle permet une analyse à grande échelle de grandes séries d'analyses[23]
- Elle offre une spécificité beaucoup plus importante par rapport à une MS simple.[24]

### 3 Evaluation médico-économique du développement de l'ouverture du STP aux structures périphériques

#### 3.1 Définition et objectif

« L'évaluation médico-économique ou EME est l'évaluation économique (EE) appliquée au domaine de la santé. Elle se définit comme une analyse comparative de différentes stratégies diagnostiques, thérapeutiques ou préventives, sur la base de leurs coûts et de leurs résultats de santé. L'EME a pour but la recherche de l'efficacité en aidant à déterminer quelles sont les stratégies qui produisent les meilleurs bénéfices de santé par unité monétaire investie. »[25]

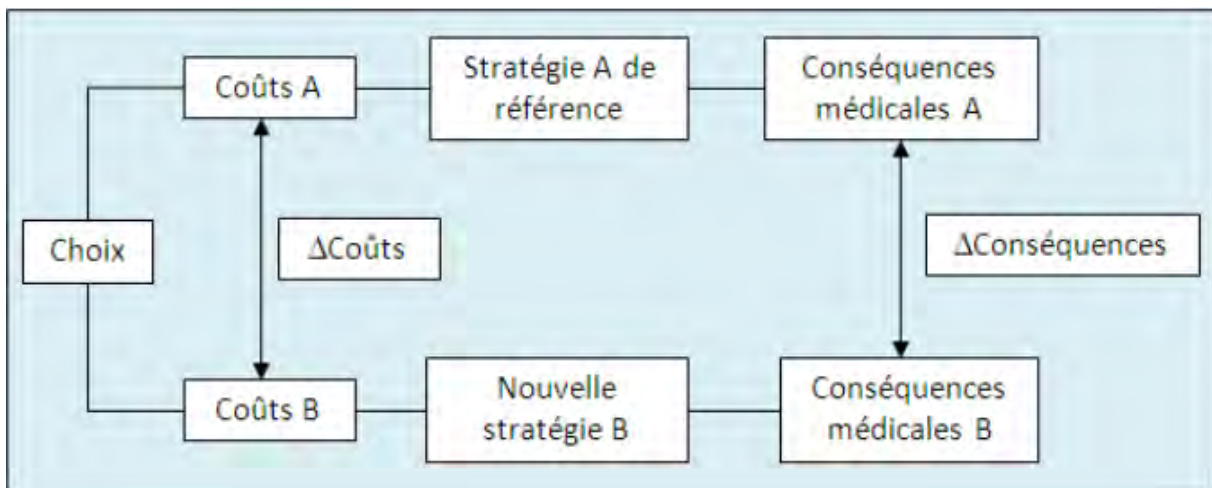


Figure 21: Principe de l'étude médico-économique

Afin de pouvoir effectuer cette EME, on distingue 2 types d'évaluations possibles utilisant des outils différents :

- Une évaluation de l'efficacité : cette analyse hiérarchise les différentes options possibles selon les résultats qu'elles produiront en fonction des ressources disponibles afin d'obtenir une allocation optimale de celles-ci.
- Une évaluation budgétaire : cette analyse estime les conséquences financières de l'introduction d'un produit de santé ou d'une pratique sur le budget de l'assurance maladie et/ou d'un établissement de santé à court ou moyen terme afin d'en anticiper son financement.[26]

L'évaluation de l'efficacité est donc une analyse qui détermine les coûts d'une pratique sans se soucier des conséquences là où une évaluation budgétaire associe les coûts à ses conséquences.

Dans le cadre de cette thèse nous nous focaliserons sur l'évaluation budgétaire, aussi appelée analyse d'impact budgétaire ou AIB : nous cherchons à déterminer les ressources budgétaires mobilisées d'une part et estimer la taille de la population qui pourrait bénéficier de l'intervention étudiée en tenant compte des interventions utilisées en pratique réelle. Pour cette thèse, il s'agit de l'ouverture du STP aux patients des CH périphériques de la région Occitanie.

### 3.2 Recommandations et choix méthodologiques de l'analyse d'impact budgétaire (AIB)

Pour le développement de cette partie, nous nous baserons sur le guide méthodologique de l'analyse de l'impact budgétaire de la Haute Autorité de Santé.[27]

Après avoir défini l'EME et plus particulièrement l'AIB dans la première partie, nous parlerons maintenant des recommandations et choix méthodologiques à appliquer afin de réaliser l'AIB.

#### 3.2.1 Perspective

La perspective doit être posée dès le début de l'AIB : il s'agit du point de vue à partir duquel on souhaite mener l'analyse.

Ce point de vue est celui d'une institution possédant un budget et dont l'implémentation de l'intervention souhaitée va l'affecter. Il s'agit donc de définir les acteurs et le cadre budgétaire qui seront concernés.

#### 3.2.2 Horizon temporel

L'horizon temporel de l'AIB doit être déterminé et il est généralement conseillé que celui-ci varie entre 3 à 5 années ce qui correspond à un délai de court ou moyen terme.

Cet horizon permet d'apporter les informations nécessaires au financeur de l'intervention souhaitée et la programmation du budget qui se doit d'être compatible avec les exigences financières du financeur (dans notre EME, il s'agit du CHU de Toulouse).

Cet horizon temporel doit pouvoir permettre de prendre en compte les principales différences de coûts et économies engendrées entre les différents scénarios envisagés pour l'intervention évaluée.

### 3.2.3 Population d'intérêt

La population d'intérêt regroupe 2 populations :

- La population cible : c'est la population qui est la cible de l'intervention étudiée et donc qui est éligible à l'intervention souhaitée. On définit cette population en fonction de l'indication et des possibles restrictions (conditions d'accès, contre-indications) de l'intervention étudiée.
- La population rejointe : c'est la population qui sera effectivement concernée par l'intervention. Il s'agit d'une pondération de la population cible par l'utilisation attendue de l'intervention ciblée. Être éligible à l'intervention étudiée ne signifie pas que tous les patients potentiels en bénéficieront et que celle-ci sera appliquée pour chacun d'entre eux.

Au-delà de ces 2 populations qui doivent être déterminées, il faut également prendre en compte les évolutions possibles dans l'estimation de la population cible au cours du temps. Ces évolutions possibles peuvent être liées à un changement démographique, à une modification des critères d'éligibilité de l'intervention étudiée ou bien concerner les habitudes du prescripteur de l'intervention avec l'inclusion de celle-ci dans la prise en charge du patient.

### 3.2.4 Scénarios d'interventions à comparer

Afin de pouvoir mesurer l'impact budgétaire de l'intervention, il est nécessaire de comparer 2 scénarios différents : un scénario qui n'intègre pas l'intervention étudiée et un scénario qui intègre ladite intervention.

D'une part, le scénario qui intègre l'intervention permet de voir les changements que son implémentation implique en tenant compte des modalités de concurrence et de substitution avec les interventions existantes ainsi que l'impact budgétaire de l'intervention étudiée.

D'autre part, le scénario qui n'intègre pas l'intervention correspond à si une partie ou toute la population considérée n'était jusqu'à lors pas traitée par l'intervention. Ce sont les données de la vie réelle qui sont représentatives de la pratique courante.

### 3.2.5 Coûts

L'évaluation des coûts de l'AIB se base sur 3 points principaux : l'identification, la mesure et la valorisation du coût et des ressources.

L'identification du coût considère toutes les ressources liées à l'intervention considérée et qui se doivent d'être financées. Cette identification des coûts considère à la fois le coût de l'intervention en elle-même mais aussi tous les coûts associés : traitements, examens associés, suivi des patients, hospitalisations ou bien la formation et l'investissement nécessaire à la mise en place de l'intervention étudiée.

Ensuite vient la mesure des ressources consommées. Il s'agira de présenter les consommations des ressources par patient et ce qu'elles représenteront en pratique réelle.

On explicitera donc les coûts et leur calcul ainsi que l'identification de possibles enjeux organisationnels liés à l'implémentation de l'intervention étudiée.

Enfin la valorisation des ressources correspond au coût de celles-ci vis-à-vis du financeur. En exprimant dans la même unité monétaire le coût de chacune d'entre elles, même celles qui ne dispose pas d'un tarif (hors nomenclature, équipement). Cela permet la comparaison de l'intervention par rapport à la pratique actuelle et l'impact que celle-ci aura en vie réelle et ses dépenses associées.

### 3.2.6 Présentation des résultats de l'AIB

La présentation des résultats de l'AIB doit se faire selon les dépenses de chaque scénario et la différence de dépenses entre les deux. L'expression de ces résultats doit se faire en unité monétaire et si possible, y associer les ressources économisées. Une présentation claire par poste de coûts et par année est souhaitée.

### 3.2.7 Incertitudes sur les résultats de l'analyse d'impact budgétaires

Les incertitudes des résultats de l'AIB doivent être explorées en faisant varier les paramètres liés à l'intervention étudiée. En faisant varier les différences sources d'incertitude concernées, (taille de la population cible, prix de l'intervention étudiée), on établit donc des bornes supérieures et inférieures du coût de l'intervention. A partir de ces borne supérieure (scénario le plus favorable) et inférieure (scénario le moins favorable), on démontre que l'intégration de l'intervention étudiée à la pratique courante est financièrement réaliste et peut se développer de façon pérenne.

## Partie 2

### 1 Introduction

Après avoir effectué un panorama de la pharmacocinétique avec une attention toute particulière au STP dans la première partie, cette seconde partie est une étude de terrain du développement au sein de l'IFB de l'ouverture de l'activité de STP aux centres périphériques de la région Occitanie.

La réalisation de cette étude a été évoquée lors du souhait de permettre aux patients des centres périphériques de bénéficier de l'activité de STP. Afin de pouvoir faire accéder cette population au STP, le développement de cette activité nécessite de consacrer des ressources humaines plus importantes au sein de l'IFB. Cet accroissement de ressources se traduit par le besoin de recruter un biologiste supplémentaire au sein de l'institut pour permettre d'absorber l'élargissement de cette activité aux centres périphériques sans nuire au bon fonctionnement du STP déjà en place au sein du CHU de Toulouse.

Cependant, le coût du recrutement d'un biologiste dédié à cette activité dans un contexte actuel de rentabilité financière des établissements de santé doit être couvert par l'ouverture de cette intervention aux centres périphériques. Ainsi, en comparant les coûts réels aux bénéfices engendrés par l'augmentation du nombre de patients profitant de cette activité, nous cherchons à montrer que cette ouverture de service est rentable et pérenne. L'objectif de cette étude est de déterminer si l'ouverture du suivi thérapeutique pharmacologique aux patients des centres périphériques de la région Occitanie permet d'atteindre une rentabilité financière pérenne afin de recruter un biologiste dédié à cette activité.

Après cette présentation de l'objectif de cette étude, l'organisation de la suite de cette seconde partie est similaire à celle d'un article de revue scientifique. Dans un premier temps la partie Matériel et Méthode est présentée, avec les molécules concernées, le prix facturé de chaque classe d'anti-infectieux et les grilles de salaires utilisées pour les simulations avec le nombre de dosages réalisés à l'année dans le cadre du STP. Les tableaux détaillant de façon exhaustive chacune des molécules et leurs propriétés sont disponibles en annexe. Par la suite, il est présenté les résultats de cette étude, décomposant le coût de tous les éléments impliqués dans le coût réel unitaire des anti-infectieux. Ensuite, les simulations des coûts et des bénéfices réalisés selon l'accroissement de l'activité de STP permettant de prendre en charge le salaire d'un biologiste dédié sont présentées puis discutées.



## 2 Matériel et méthode

### 2.1 Anti-infectieux dosés au CHU

De façon exhaustive, voici les différents anti-infectieux dosés dans le cadre du STP au CHU de Toulouse :

- Antibiotiques (ATB)
  - Pénicillines : Amoxicilline, Cloxacilline, Oxacilline, Piperacilline
  - Céphalosporines : Céfazoline, Céfépime, Céfotaxime, Ceftazidime, Ceftozolane, Ceftriaxone
  - Fluoroquinolones : Ciprofloxacine, Lévofloxacine, Ofloxacine, Moxifloxacine
  - Glycopeptides : Dalbavancine
  - Carbapénèmes : Ertapénem, Méropénem
  - Autres antibiotiques : Avibactam, Tazobactam, Daptomycine, Linézolide, Rifampicine
  
- Antifongiques azolés (ATF) : Fluconazole, Isavuconazole, Itraconazole, Posaconazole, Voriconazole
  
- Antirétroviraux (ARV)
  - Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) : Abacavir, Emtricitabine, Lamivudine, Tenofovir Alafénamide, Ténofovir Disoproxil, Zidovudine
  - Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) : Efavirenz, Etravirine, Nevirapine, Rilpivirine
  - Inhibiteurs de protéase (IP) : Amprénavir, Atazanavir, Darunavir, Indinavir, Lopinavir, Ritonavir, Saquinavir, Tipranavir
  - Inhibiteurs de l'Intégrase (II) : Elvitégravir, Raltégravir
  - Inhibiteurs du CCR5 : Maraviroc

## 2.2 Prix facturé des anti-infectieux dosés dans le cadre du STP au CHU de Toulouse

Dans le tableau ci-dessous figure le prix facturé des anti-infectieux selon leur classe.

	<b>Antibiotiques</b>	<b>Antifongiques</b>	<b>Antirétroviraux</b>
<b>Prix facturé</b>	40.50€	40.50€	32.40€

Tableau 1: Prix facturé selon la classe d'anti-infectieux

Le détail complet de tous les anti-infectieux dosés dans le cadre du STP figure en annexe. Y figurent de façon exhaustive :

- Un bref rappel de leur mécanisme d'action[28]
- Leur pharmacocinétique
- Le moment du premier prélèvement après leur première administration
- L'instant de prélèvement[29]
- Le tube utilisé pour le recueil
- Les conditions d'envoi à l'IFB
- Leur facturation

## 2.3 Nombres de dosages des anti-infectieux réalisés à l'année

Afin d'avoir une période suffisamment longue et représentative du nombre de dosages effectués dans le cadre du STP, nous nous baserons sur une année complète, allant de Juillet 2021 à Juin 2022.

Durant cette période, voici le nombre de dosages par mois et par classe d'anti-infectieux réalisés sur une année complète :

	<b>Juil 2021</b>	<b>Aout 2021</b>	<b>Sept 2021</b>	<b>Oct 2021</b>	<b>Nov 2021</b>	<b>Dec 2021</b>	<b>Jan 2022</b>	<b>Fev 2022</b>	<b>Mars 2022</b>	<b>Avril 2022</b>	<b>Mai 2022</b>	<b>Juin 2022</b>
<b>ATB</b>	255	272	318	279	251	227	264	222	272	251	278	224
<b>ATF</b>	178	225	201	191	190	221	268	239	227	238	254	199
<b>ARV</b>	23	25	21	21	25	15	33	24	19	26	40	34

Tableau 2: Nombre de dosages des anti-infectieux dans le cadre du STP de Juillet 2021 à Juin 2022 au CHU de Toulouse

Sur cette année 2021-2022, il y avait donc en moyenne par mois :

	<b>Nombre de dosage en moyenne par mois</b>	<b>En % relatif par rapport aux nombres de dosages totaux d'anti-infectieux</b>
<b>Antibiotiques</b>	259 dosages/mois	51%
<b>Antifongiques</b>	219 dosages/mois	44%
<b>Antirétroviraux</b>	26 dosages/mois	5%

*Tableau 3: Répartition des différentes classes d'anti-infectieux en fonction des dosages moyens effectués par mois*

#### 2.4 Simulations

Afin de pouvoir effectuer les différentes simulations par la suite, il est tout d'abord nécessaire de regarder les différentes grilles de salaires d'un biologiste qui serait recruté pour dédier son activité au STP. Dans le cadre de cette thèse, nous considérerons 2 types de recrutements possibles : celui d'un Assistant spécialiste Hospitalier (AH) (titulaire d'un Diplôme d'Etudes Spécialisées de Biologie Médicale) et de celui d'un Praticien Hospitalier (PH).

Les différentes grilles de salaire des AH[30] et des PH[31] sont publiques et accessibles en ligne.

Pour un AH, la grille de salaire est la suivante :

<b>Echelon</b>	<b>Durée</b>	<b>Salaire brut mensuel</b>
1	2 ans	2762,16 €
2	2 ans	3007,00 €
3	2 ans	3397,97 €

*Tableau 4: Grille de salaire d'un AH*

Pour un PH, la grille de salaire est la suivante :

Echelon	Durée	Salaire brut mensuel
1	2 ans	4 565,50 €
2	2 ans	4 768,67 €
3	2 ans	5 102,47 €
4	2 ans	5 465,28 €
5	2 ans	5 639,43 €
6	2 ans	5 842,60 €
7	2 ans	6 277,98 €
8	2 ans	6 539,21 €
9	4 ans	7 434,25 €
10	4 ans	7 763,35 €
11	4 ans	8 194,60 €
12	4 ans	8 625,85 €
13	4 ans	9 229,60 €

Tableau 5: Grille de salaire d'un PH

Dans un cas comme dans l'autre nous sommes basés sur le salaire à l'échelon 1 soit respectivement 2762,16 € pour un AH et 4 565,50 € pour un PH.

### 3 Résultats

Cette partie est structurée en 3 points :

- Une première partie avec le détail du coût de chaque élément qui compose le coût d'un dosage d'un anti-infectieux
- Une seconde partie avec le coût réel unitaire par dosage de chaque classe d'anti-infectieux
- Une troisième partie avec les simulations permettant le recrutement d'un biologiste dédié à l'activité de STP

#### 3.1 Coûts réels des anti-infectieux

Dans cette partie nous avons décomposé le coût de chaque élément qui compose le dosage de chaque classe d'anti-infectieux dans le cadre du STP.

##### 3.1.1 Antibiotiques

On décomposera les différents coûts en différents tableaux :

- Coûts des phases mobiles
- Coûts des préparations de contrôles de qualité
- Coûts des préparations des étalons internes

- Coûts matériels et humains

3.1.1.1 Coûts des phases mobiles

La phase mobile correspond à la solution qui passe dans la colonne (la phase stationnaire) avec un débit défini permettant la séparation des différents composés de l'échantillon au fur et à mesure de leur avancée dans la colonne, via une pompe (figure 14)

Produit	Code Hospitalier	€ HT	€ TTC	Quantité	Unité	Prix/unité	
<b>Phases mobiles 0.4 ml /min</b>							
TQ4500-FORMIC ACID (50ml)	814698	145,00	174,00	50	ml	3,4800	€/ml
Eau robinet filtrée (= eau milliQ ultrapure)		0,00	0,00			0,00	€/ml
TQ4500-METHANOL (1L)	814700	26,00	31,20	1000	ml	0,0312	€/ml
2 phases : 1L eau acid + 1L MeOH acid			38,16	2000	ml	0,02	€/ml
1 run de 3 min soit 1.2ml phases mobiles/run *Un run correspond à temps défini pendant lequel les analytes sont séparés selon leurs propriétés physico-chimiques au sein de la colonne			0,02	3	min	0,01	€/min
						<b>0,00763</b>	<b>€/min</b>

Tableau 6: Coûts des phases mobiles des antibiotiques

3.1.1.2 Coûts des préparations de contrôle qualité

Les contrôles qualités correspondent à des échantillons de concentration connue. Le chromatogramme obtenu doit correspondre à celui des molécules présentes dans la solution de contrôle qualité. Au laboratoire de Pharmacocinétique et Toxicologie, une solution mère comportant toutes les molécules mentionnées ci-dessous est diluée en solutions filles puis utilisées. L'avantage de cette technique est qu'une seule solution mère de contrôle qualité demande à être fabriquée et techniquée quel que soit l'antibiotique dosé.

Produit	Code Hospitalier	€ HT	€ TTC	Quantité	Unité	Prix/unité	
<b>Préparation contrôles de qualité (QC)</b>							
Ceftolozane	816747	1812,50	2175,00	10	mg	217,50	€/mg
Céfazoline	816768	113,42	136,10	100	mg	1,36	€/mg
Céfépime	812062	107,00	128,40	150	mg	0,86	€/mg
Ceftazidime	812134	109,50	131,40	1000	mg	0,13	€/mg
Céfotaxime	816766	138,86	166,63	20	mg	8,33	€/mg
Pipéracilline	790803	78,43	94,12	1000	mg	0,09	€/mg
Daptomycine	816732	48,60	58,32	100	mg	0,58	€/mg
Oxacilline	805357	90,00	108,00	100	mg	1,08	€/mg
Cloxacilline	805360	54,00	64,80	100	mg	0,65	€/mg
Levofloxacine	813832	35,40	42,48	1000	mg	0,04	€/ml
Linézolide	809521	238,14	285,77	25	mg	11,43	€/mg
Moxifloxacine	811127	170,67	204,80	50	mg	4,10	€/mg
Méropénem	805006	117,00	140,40	25	mg	5,62	€/mg
Ertapénem	805008	387,00	464,40	25	mg	18,58	€/mg
Rifampicine	812146	32,13	38,56	250	mg	0,15	€/mg
Ciprofloxacine	812135	24,36	29,23	5000	mg	0,01	€/mg
Tazobactam	811061	96,39	115,67	10	mg	11,57	€/mg
Amoxicilline	816765	67,20	80,64	250	mg	0,32	€/mg
Plasma CTS	790169	29,33	35,20	500	ml	0,07	€/ml
195 QC = 5.08ml plasma+SQF1) SQF1=80µlSQM1-9 + 20µlSQM10-17 + 70µlSQM18 *SQF : solution fille de contrôle qualité *SQM : solution mère de contrôle qualité			112,10	195	QC	0,57	1QC
						<b>0,57</b>	<b>€/QC</b>

Tableau 7: Coûts des préparations de contrôle qualité des antibiotiques

### 3.1.1.3 Coûts des préparations des étalons internes

Les étalons internes correspondent aux anti-infectieux à doser mais sous la forme deutérée. Ils sont injectés avec les échantillons et les contrôles qualité qui doivent être dosés. Ils sont utilisés pour permettre d'améliorer la précision et l'exactitude des résultats où des erreurs de volume, d'évaporation de solvant, d'injection ou encore des erreurs liées à la préparation des échantillons peuvent survenir. L'étalon interne va se comporter de la même façon que la

molécule d'intérêt en fournissant un signal qui peut être distingué de celui de l'analyte. Tout facteur affectant l'analyte affectera aussi l'étalon interne. Ainsi, le rapport des deux signaux présentera moins de variabilité que le signal de l'analyte.

Produit	Code Hospitalier	€ HT	€ TTC	Quantité	Unité	Prix/unité	
<b>Préparation étalons internes</b>							
Ceftolozane-15N2 2H4	816748	1350,00	1620,00	1	mg	1620,00	€/10ml
Cefazoline 13C2 15N1	816739	159,30	191,16	1	mg	191,16	€/10ml
Oxacilline D5	805372	288,00	345,60	1	mg	345,60	€/10ml
Cloxacilline 13C4 15N	805361	243,00	291,60	1	mg	291,60	€/10ml
Piperacilline D5	816743	159,30	191,16	1	mg	191,16	€/10ml
Cefotaxime D3	816736	188,10	225,72	1	mg	225,72	€/10ml
Daptomycine D5	816733	360,00	432,00	1	mg	432,00	€/10ml
Cefepime D3	816741	188,10	225,72	1	mg	225,72	€/10ml
Ceftazidime D5	816742	212,40	254,88	1	mg	254,88	€/10ml
Linézolide D3	816744	153,90	184,68	1	mg	184,68	€/10ml
Lévofoxacine 13C 2H3	816740	108,00	129,60	1	mg	129,60	€/10ml
Moxifloxacine D5	800271	252,00	302,40	1	mg	302,40	€/10ml
Méropénem D6	816734	163,80	196,56	1	mg	196,56	€/10ml
Ertapénem D4	805007	477,00	572,40	1	mg	572,40	€/10ml
Rifampicine D8	805362	288,00	345,60	1	mg	345,60	€/10ml
Ciprofloxacine D8	816738	149,40	179,28	2,5	mg	71,71	€/10ml
Tazobactam 13C2 5N1	816678	308,70	370,44	1	mg	370,44	€/10ml
Amoxicilline D4	816735	153,90	184,68	1	mg	184,68	€/10ml
Acetonitrile	814704	95,00	114,00	1000	ml	0,11	€/ml
100ml SEIF (2.75ml std EI + 97.25ml ACN) *SEIF: solution fille d'étalon interne			248,06	100	ml	2,48	€/ml
						<b>0,00248</b>	<b>€/µl</b>

Tableau 8: Coûts des préparations des étalons internes des antibiotiques

#### 3.1.1.4 Coûts matériels et humains

Les coûts matériels et humains correspondent à tous les coûts annexes utilisés dans le cadre du STP. Ils comprennent à la fois les coûts des différents matériels utilisés (flacons, colonnes, bouchons, ...) mais aussi les coûts humains, c'est-à-dire les salaires, des technicien et biologiste impliqués dans le STP.

Produit	Code Hospitalier	€ HT	€ TTC	Quantité	Unité	Prix/unité	
Eppendorf microtube 1.5ML REF 72706	804192	20,00	24,00	2000	unités	<b>0,01</b>	<b>€/unité</b>
Vials d'injection absciex TQ4500 2ml	814 695	125,00	150,00	1000	unités	<b>0,150</b>	<b>€/unité</b>
Bouchons pour vials absciex a clipser TQ4500	814 696	130,00	156,00	1000	unités	<b>0,156</b>	<b>€/unité</b>
Inserts 200µl	808355	11,60	13,92	100	unités	<b>0,139</b>	<b>€/unité</b>
Pointes 200µl	793672	30,72	36,86	960	unités	<b>0,038</b>	<b>€/unité</b>
Colonne kinetex biphenyl phenomenex	815572	423,23	507,88	4000	unités	<b>0,127</b>	<b>€/inj</b>
Précolonne kinetex biphenyl	815616	296,48	355,78	800	unités	<b>0,445</b>	<b>€/inj</b>
Temps technicien 2300 € brut /mois (156h)		1900,00	2300,00	9360	min	<b>0,244</b>	<b>€/min</b>
Temps biologiste AH 3007 € brut/mois (220h)		2500,00	3007,00	13200	min	<b>0,227</b>	<b>€/min</b>
Temps biologiste PH 4565,50 € brut/mois (220h)		3650,00	4565,50	13200	min	<b>0,346</b>	<b>€/min</b>

Tableau 9: Coûts matériels et humains des antibiotiques

### 3.1.2 Antifongiques

Concernant les antifongiques, il existe des différences mineures entre chaque coût qui compose les différentes molécules dosées. Nous partagerons donc cette partie en 2 sous parties ; d'une part les molécules Voriconazole, Posaconazole, Itraconazole (et son métabolite), Isavuconazole et d'autre part le Fluconazole.



### 3.1.2.1 Voriconazole, Posaconazole, Itraconazole et Isavuconazole

#### 3.1.2.1.1 Coûts des phases mobiles

Ce tableau correspond aux coûts des phases mobiles du Voriconazole, Posaconazole, Itraconazole et Isavuconazole.

Phases mobiles (1L) 0.3/0.4 ml /min	Code Hospitalier	€ HT	€ TTC	Quantité	Unité	Prix/unité	
Tampon formate d'ammonium 1L/ 126mg	790494	158,00	189,60	50000	mg	0,0038	€/mg
Eau déminéralisée robinet		0,00	0,00			0,00	€/ml
Acétonitrile	814704	95,00	114,00	1000	ml	0,11	€/ml
1 run de 7 min soit 2.45ml PM par run donc en proportion 50/50 = 1.225ml de chaque phase  *PM : phase mobile			0,14	7	min	0,02	€/min
						<b>0,02061</b>	<b>€/min</b>

Tableau 10: Coûts des phases mobiles du Voriconazole, Posaconazole, Itraconazole et Isavuconazole

#### 3.1.2.1.2 Hydroxyde de sodium (NaOH)

Ce tableau correspond aux coûts du NaOH utilisé pour le Voriconazole, Posaconazole, Itraconazole et Isavuconazole lors de l'utilisation du solvant d'extraction. Le NaOH est utilisé pour faciliter l'extraction des antifongiques en rendant le milieu basique.

NaOH	Code Hospitalier	€ HT	€ TTC	Quantité	Unité	Prix/unité	
NaOH 1M	790494	158,00	189,60	50000	mg	0,0038	€/mg
Eau déminéralisée robinet		0,00	0,00			0,00	€/ml
100ml NaOH 0.2M (20ml NaOH+ 80ml H2O)	814704	95,00	0,61	100	ml	0,01	€/ml
						<b>0,000006072</b>	<b>€/µl</b>

Tableau 11: Coûts de l'Hydroxyde de Sodium pour le Voriconazole, Posaconazole, Itraconazole et Isavuconazole

#### 3.1.2.1.3 Solvant d'extraction

Ce tableau correspond aux coûts du solvant d'extraction utilisée pour le Voriconazole, Posaconazole, Itraconazole et Isavuconazole. Le solvant d'extraction permet d'extraire les molécules d'intérêt du plasma vers le solvant.

Solvant d'extraction	Code Hospitalier	€ HT	€ TTC	Quantité	Unité	Prix/unité	
Hexane	808272	18,50	22,20	2500	ml	0,01	€/ml
Alcool isoamylique	797345	88,00	105,60	1000	ml	0,09	€/ml
Solvant d'extraction, 100ml (80 ml Hexane/20 ml Alcool isoamylique)			2.47	100	ml	0,02	€/ml
						<b>0,02470</b>	<b>€/µl</b>

Tableau 12: Coûts du solvant d'extraction du Voriconazole, Posaconazole, Itraconazole et Isavuconazole

#### 3.1.2.1.4 Phase de reprise

Ce tableau correspond aux coûts de la phase de reprise utilisée pour le Voriconazole, Posaconazole, Itraconazole et Isavuconazole. La phase de reprise est utilisée une fois l'évaporation de la phase organique réalisée (juste après l'extraction par le solvant d'extraction) pour remettre en suspension la molécule d'intérêt et la pipeter dans le godet d'injection pour l'HPLC.

Phase de reprise	Code Hospitalier	€ HT	€ TTC	Quantité	Unité	Prix/unité	
Acétonitrile	814704	95,00	114,00	1000	ml	0,11	€/ml
Eau déminéralisée robinet		0,00	0,00			0,00	€/ml
100ml de phase de reprise (40ml d'Acétonitrile + 60ml d'eau déminéralisée)			4.56	100	ml	0,05	€/ml
						<b>0,00005</b>	<b>€/µl</b>

Tableau 13: Coûts de la phase de reprise du Voriconazole, Posaconazole, Itraconazole et Isavuconazole

### 3.1.2.1.5 Préparation de l'étalon interne

Ce tableau correspond aux coûts de la préparation de l'étalon interne.

Préparation étalon interne	Code Hospitalier	€ HT	€ TTC	Quantité	Unité	Prix/unité	
R051012 (6mg)	Gratuit	0	0			0	€/mg
Acetonitrile	814704	95,00	114,00	1000	ml	0,11	€/ml
60ml d'étalon interne (6mg R051012 + 32ml d'acétonitrile)			3,65	60	ml	0,06	€/ml
						<b>0,00006</b>	<b>€/µl</b>

Tableau 14: Coûts de préparation de l'étalon interne du Voriconazole, Posaconazole, Itraconazole et Isavuconazole

R051012 correspond à l'étalon interne : (+)-cis-4-[4-[4-[4-[[2-(2,4-dichlorophenyl)-2-(1H,1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]phenyl]-1-piperazinyl]phenyl]-2,4-dihydro-5-methyl-2(3-methylbutyl)-3H-1,2,4-triazol-3-one.

### 3.1.2.1.6 Préparation de la SF2 (uniquement pour le Voriconazole et Posaconazole)

Ce tableau correspond aux coûts de la préparation de la SF2 utilisée uniquement pour le Voriconazole et le Posaconazole. La SF2 correspond à la solution test de l'HPLC utilisée en début de série.

Préparation SF2	Prix/unité	
20µl Voriconazole + 20µl Posaconazole + 460µl de phase de reprise	<b>3,45</b>	<b>€/SF2</b>

Tableau 15: Coûts de préparation du SF2 pour le Voriconazole et Posaconazole

### 3.1.2.1.7 Préparation des contrôles de qualité

#### 3.1.2.1.7.1 Voriconazole/Posaconazole

Ce tableau correspond aux coûts des contrôles de qualité du Voriconazole et Posaconazole.

Préparation contrôle de qualité (QC)	Code Hospitalier	€ HT	€ TTC	Quantité	Unité	Prix/unité	
Voriconazole	813860	76,00	91,20	1000	µl	0,09	€/µl
Posaconazole	816278	80,10	96,12	1000	µl	0,08	€/µl
Méthanol (MeOH)	814700	26,00	31,20	1000	ml	0,03	€/ml
Plasma CTS	790169	29,33	35,20	500	ml	0,07	€/ml
40QC x 3 = 120QC (150µl Voriconazole + 150µl Posaconazole + 7.2ml MeOH + 54ml plasma)			29,72	120	QC	0,25	1 QC
						<b>0,24767</b>	<b>€/QC</b>

Tableau 16: Coûts des préparations des contrôles de qualité du Voriconazole et Posaconazole

#### 3.1.2.1.7.2 Itraconazole-OH Itraconazole

Ce tableau correspond aux coûts des contrôles de qualités utilisés pour l'Itraconazole et de son métabolite.

Préparation contrôle de qualité (QC)	Code Hospitalier	€ HT	€ TTC	Quantité	Unité	Prix/unité	
Itraconazole	813860	49,60	59,52	1000	µl	0,06	€/µl
OH Itraconazole	Gratuit			1000	µl	0,00	€/µl
Méthanol (MeOH)	814700	26,00	31,20	1000	ml	0,03	€/ml
Plasma CTS	790169	29,33	35,20	500	ml	0,07	€/ml
40QC x 3 = 120QC (500µl itraconazole + 500µl OH itraconazole + 7ml MeOH + 54ml plasma)			9,97	120	QC	0,08	1 QC
						<b>0,08310</b>	<b>€/QC</b>

Tableau 17: Coûts des préparations des contrôles de qualité de l'Itraconazole et de son métabolite

### 3.1.2.1.7.3 Isavuconazole

Ce tableau correspond aux coûts des contrôles de qualités utilisés pour l'Isavuconazole.

Préparation contrôle de qualité (QC)	Code Hospitalier	€ HT	€ TTC	Quantité	Unité	Prix/unité	
Isavuconazole	Gratuit			1000	µl	0,00	€/µl
Méthanol (MeOH)	814700	26,00	31,20	1000	ml	0,03	€/ml
Plasma CTS	790169	29,33	35,20	500	ml	0,07	€/ml
40QC x 3 = 120QC (500µl isavuconazole + 8ml MeOH + 54ml plasma)			4,05	120	QC	0,03	1 QC
						<b>0,03376</b>	<b>€/QC</b>

Tableau 18: Coûts des préparations des contrôles de qualité de l'Isavuconazole

### 3.1.2.1.8 Coûts matériels et humains

Ce tableau correspond aux coûts matériels et humains pour le Voriconazole, Posaconazole, Itraconazole et Isavuconazole.

Produit	Code Hospitalier	€ HT	€ TTC	Quantité	Unité	Prix/unité	
Tube 13x10 mm	813786	44,40	53,28	1000	unités	<b>0,05</b>	<b>€/unité</b>
Bouchon 13mm	807799	6,50	7,80	1000	unités	<b>0,007</b>	<b>€/unité</b>
Tube 7ml	812852	10,10	12,12	500	unités	<b>0,024</b>	<b>€/unité</b>
Vial-flacons	808339	8,98	10,78	100	unités	<b>0,108</b>	<b>€/unité</b>
Bouchon_capuchons vial	808340	7,06	8,47	100	unités	<b>0,085</b>	<b>€/unité</b>
Pointes 200µl	793672	30,72	36,86	960	unités	<b>0,038</b>	<b>€/unité</b>
Pointes 1000µl	812992	30,00	36,00	5000	unités	<b>0,007</b>	<b>€/unité</b>
Pointes 5ml	811914	10,41	12,49	100	unités	<b>0,125</b>	<b>€/unité</b>
Colonne Luna 5µm PhenylHexyl	814694	465,00	558,00	4000	unités	<b>0,140</b>	<b>€/inj</b>
Temps technicien 2300 € brut /mois (156h)		1900,00	2300,00	9360	min	<b>0,244</b>	<b>€/min</b>
Temps biologiste AH 3007 € brut/mois (220h)		2500,00	3007,00	13200	min	<b>0,227</b>	<b>€/min</b>
Temps biologiste PH 4565,50 € brut/mois (220h)		3650,00	4565,50	13200	min	<b>0,346</b>	<b>€/min</b>

Tableau 19: Coûts matériels et humains du Voriconazole, Posaconazole, Itraconazole et Isavuconazole

### 3.1.2.2 Fluconazole

#### 3.1.2.2.1 Coûts des phases mobiles

Ce tableau correspond aux coûts des phases mobiles utilisées pour le Fluconazole.

Phases mobiles (1L) 1ml/min	Code Hospitalier	€ HT	€ TTC	Quantité	Unité	Prix/unité	
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	790675	21,80	26,16	250	g	0,105	€/g
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	791428	43,80	52,56	1000	g	0,053	€/g
Eau déminéralisée robinet		0,00	0,00			0,000	€/ml
Tampon 1L (9.073g/ 11.87g)			1,57	1000	ml	0,002	€/ml
Acétonitrile (ACN)	814704	95,00	114,00	1000	ml	0,11	€/ml
1 run de phases mobiles soit 12 min (1ml/min) = 12 ml par run donc en proportion 80/20 = 9.6ml Tampon/2.4ml ACN			0,29	12	min	0,024	€/min
						<b>0,02406</b>	<b>€/min</b>

Tableau 20 : Coûts des phases mobiles du Fluconazole

#### 3.1.2.2.2 Hydroxyde de sodium

Ce tableau correspond aux coûts du NaOH utilisé pour le Fluconazole.

NaOH	Code Hospitalier	€ HT	€ TTC	Quantité	Unité	Prix/unité	
NaOH 32% 11M	790493	60,80	72,96	2500	ml	0,029	€/ml
Eau déminéralisée robinet		0,00	0,00				
20 ml NaOH 5M (9.3ml NaOH + 10.7ml H <sub>2</sub> O)			0,27	20	ml	0,014	€/ml
						<b>0,000014</b>	<b>€/µl</b>

Tableau 21: Coûts de l'Hydroxyde de Sodium pour le Fluconazole

#### 3.1.2.2.3 Solvant d'extraction

Ce tableau correspond aux coûts du solvant d'extraction utilisée pour le Fluconazole.

Solvant d'extraction	Code Hospitalier	€ HT	€ TTC	Quantité	Unité	Prix/unité	
Dichlorométhane	791928	19,00	22,80	2500	ml	0,01	€/ml
						<b>0,00912</b>	<b>€/ml</b>

Tableau 22: : Coûts du solvant d'extraction du Fluconazole

### 3.1.2.2.4 Préparation des contrôles de qualité

Ce tableau correspond aux coûts des contrôles de qualités utilisé pour le Fluconazole.

Préparation contrôle de qualité (QC)	Code Hospitalier	€ HT	€ TTC	Quantité	Unité	Prix/unité	
Fluconazole	812966	44,00	52,80	1000	µl	0,053	€/µl
Méthanol (MeOH)	814700	26,00	31,20	1000	ml	0,03	€/ml
Plasma CTS	790169	29,33	35,20	500	ml	0,07	€/ml
25QC x 3 = 75QC (950µl fluconazole + 11.5ml MeOH + 54ml plasma)			54.32	75	QC	0,724	1 QC
						<b>0,72427</b>	<b>€/QC</b>

Tableau 23: Coûts des préparations des contrôles de qualité du Fluconazole

### 3.1.2.2.5 Préparation de l'étalon interne

Ce tableau correspond aux coûts de l'étalon interne utilisé pour le Fluconazole.

Préparation étalon interne	Code Hospitalier	€ HT	€ TTC	Quantité	Unité	Prix/unité	
Phénacétine (5mg)	Gratuit	0,00	0,00				0,000
Methanol	814700	26,00	31,20	1000	ml	0,031	€/ml
5 ml SEIM (5mg EI + 5ml MeOH + 1350µl PM)				0,16	5	ml	0,031
						<b>0,00003</b>	<b>€/µl</b>

Tableau 24: Coûts des préparations de l'étalon interne du Fluconazole

### 3.1.2.2.6 Préparation de la SF1

Ce tableau correspond aux coûts de la préparation de la SF1 utilisée uniquement pour le Fluconazole. La SF1 correspond à la solution test de l'HPLC utilisée en début de série.

Préparation du SF1	Code Hospitalier	€ HT	€ TTC	Quantité	Unité	Prix/unité	
Fluconazole	812 966	44,00	52,80	1000	µl	0,053	€/µl
1 ml phase de reprise (80 Tampon/20 ACN)			0,02	1	ml	0,024	€/ml
20µl Fluconazole + 80 µl phase reprise						<b>1,06</b>	<b>€/SF2</b>

Tableau 25: Coûts de préparation du SF1 du Fluconazole

### 3.1.2.2.7 Coûts matériels et humains

Ce tableau correspond aux coûts matériels et humains du Fluconazole.

Produit	Code Hospitalier	€ HT	€ TTC	Quantité	Unité	Prix/unité	
Tube 13x10 mm	813786	44,40	53,28	1000	unités	0,05	€/unité
Bouchon 13mm	807799	6,50	7,80	1000	unités	0,007	€/unité
Tube 7ml	812852	10,10	12,12	500	unités	0,024	€/unité
Vial-flacons	808339	8,98	10,78	100	unités	0,108	€/unité
Bouchon_capuchons vial	808340	7,06	8,47	100	unités	0,085	€/unité
Pointes 200µl	793672	30,72	36,86	960	unités	0,038	€/unité
Pointes 1000µl	812992	30,00	36,00	5000	unités	0,007	€/unité
Pointes 5ml	811914	10,41	12,49	100	unités	0,125	€/unité
Colonne Protosil Hypersorb ODS C18	805140	320,94	385,13	4000	unités	0,096	€/inj
Temps technicien 2300 € brut /mois (156h)		1900,00	2300,00	9360	min	0,244	€/min
Temps biologiste AH 3007 € brut/mois (220h)		2500,00	3007,00	13200	min	0,227	€/min
Temps biologiste PH 4565,50 € brut/mois (220h)		3650,00	4565,50	13200	min	0,346	€/min

Tableau 26: Coûts matériels et humains du Fluconazole

### 3.1.3 Antirétroviraux

On décomposera les différents coûts en différents tableaux :

- Coûts des phases mobiles
- Coûts des préparations de contrôles qualité
- Coûts des préparations des étalons internes
- Coûts matériels et humains



### 3.1.3.1 Coûts des phases mobiles

Ce tableau correspond aux coûts des phases mobiles des antirétroviraux.

Produit	Code Hospitalier	€ HT	€ TTC	Quantité	Unité	Prix/unité	
<b>Phases mobiles 0.4 ml /min</b>							
TQ4500-FORMIC ACID (50ml)	814698	145,00	174,00	50	ml	3,4800	€/ml
Eau robinet filtrée (= eau milliQ ultrapure)		0,00	0,00			0,00	€/ml
TQ4500-METHANOL (1L)	814700	26,00	31,20	1000	ml		
2 phases : 1L eau acid + 1L MeOH acid			38,16	2000	ml	0,02	€/ml
1 run de 3 min soit 1.2ml phases mobiles/run			0,02	3	min	0,01	€/min
						<b>0,00763</b>	<b>€/min</b>

Tableau 27: Coûts des phases mobiles des antirétroviraux

### 3.1.3.2 Coûts des préparations de contrôle qualité

Ce tableau correspond aux coûts des contrôles de qualité des antirétroviraux.

Produit	Code Hospitalier	€ HT	€ TTC	Quantité	Unité	Prix/unité	
<b>Préparation contrôles de qualité (QC)</b>							
Kit Contrôles (pour 100 QC)	815 254	256,00	307,20	100	QC	<b>3,07</b>	<b>€/QC</b>

Tableau 28: Coûts des préparations de contrôle qualité des antirétroviraux

### 3.1.3.3 Coûts des préparations des étalons internes

Ce tableau correspond aux coûts des étalons internes des antirétroviraux.

Produit	Code Hospitalier	€ HT	€ TTC	Quantité	Unité	Prix/unité	
<b>Préparation étalons internes</b>							
Kit standards internes (1x3.8ml)	815255	396,00	475,20	3,8	ml	475,20	€/3.8ml
Acetonitrile (ACN)	814704	95,00	114,00	1000	ml	0,11	€/ml
200ml SEF1 (3.8ml std EI + 196.2ml ACN)			497,57	200	ml	2,49	€/ml
						<b>0,00249</b>	<b>€/µl</b>

Tableau 29: Coûts des préparations des étalons internes des antirétroviraux

### 3.1.3.4 Coûts matériels et humains

Ce tableau correspond aux coûts matériels et humains des antirétroviraux.

Produit	Code Hospitalier	€ HT	€ TTC	Quantité	Unité	Prix/unité	
Eppendorf microtube 1.5ML REF 72706	804192	20,00	24,00	2000	unités	0,01	€/unité
Vials absclix TQ4500 2ml	814 695	125,00	150,00	1000	unités	0,150	€/unité
Bouchons pour vials absclix a clipser TQ4500	814 696	130,00	156,00	1000	unités	0,156	€/unité
Inserts 200µl	808355	11,60	13,92	100	unités	0,139	€/unité
Pointes 200µl	793672	30,72	36,86	960	unités	0,038	€/unité
Colonne kinetex biphenyl phenomenex	815572	423,23	507,88	4000	unités	0,127	€/inj
Précolonne kinetex biphenyl	815616	296,48	355,78	800	unités	0,445	€/inj
Temps technicien 2300 € brut /mois (156h)		1900,00	2300,00	9360	min	0,244	€/min
Temps biologiste AH 3007 € brut/mois (220h)		2500,00	3007,00	13200	min	0,227	€/min
Temps biologiste PH 4565,50 € brut/mois (220h)		3650,00	4565,50	13200	min	0,346	€/min

Tableau 30: Coûts matériels et humains des antirétroviraux

### 3.2 Coût unitaire réel des anti-infectieux

Cette partie détermine à partir de tous les coûts décrits précédemment, le coût unitaire réel d'un dosage d'anti-infectieux dans le cadre du STP. Pour les antibiotiques (de par leur méthode de dosage par pool) et pour les antirétroviraux (de par leur kit utilisé pour le dosage qui est le même peu importe la molécule), le coût unitaire réel du dosage de chaque molécule au sein de ces deux classes d'anti-infectieux est le même, peu importe la molécule dosée. Seuls les antifongiques voient leur coût unitaire réel varier selon la molécule. Pour les antifongiques, nous calculerons uniquement le coût unitaire réel de l'antifongique le plus cher (Fluconazole) et celui le moins cher (Voriconazole/Posaconazole), pour des raisons pratiques qui seront abordées dans la partie simulations.

### 3.2.1 Antibiotiques

Dans ce tableau est présenté le coût réel unitaire d'un dosage d'un antibiotique.

Pour 1 série de 3 contrôles qualité + 15 échantillons				
Produit	Quantité	Unité	Prix (en €)	
			AH	PH
Pointes 200µl	37	unités	1,421	
Godet Eppendorf	18	unités	0,216	
Solvant déprotéinisation (ACN) + Etalon Interne (120µl/extraction)	2160	µl	5,358	
Contrôle qualité	3	unités	1,725	
Vials d'injection (3QC + 15 échantillons + 2 phases mobiles)	20	unités	3,000	
Bouchons vials d'injection	20	unités	3,120	
Phases mobiles 7 min de run x 20 injections + 30min équilibration colonne	170	min	1,297	
Colonne kinetex biphenyl phenomenex	20	injections	2,539	
Pré colonne kinetex biphenyl	20	injections	8,894	
Temps technicien moyen	60	min	14,615	
Temps biologiste moyen AH / PH	75	min	17,045	25,95
Total AH / PH			59,23	68,135
Prix rapporté pour 1 échantillon (=prix série de dosages/15) AH / PH			<b>3,95</b>	<b>4,54</b>

Tableau 31: Coût unitaire réel d'un dosage d'antibiotique

**Au total, le prix unitaire réel d'un dosage d'antibiotique dans le cadre du STP est de 3€95 pour un biologiste avec un statut d'AH et de 4€54 pour un biologiste avec un statut de PH.**

### 3.2.2 Antifongiques

Concernant les antifongiques, nous pouvons les séparer en deux groupes : d'une part, le Voriconazole et Posaconazole et d'autre part le Fluconazole. Nous ne détaillerons que ces deux groupes car il s'agit des molécules avec un coût unitaire réel rapporté par échantillon le moins cher et le plus cher respectivement et ce sont ces prix obtenus qui sont utilisés par la suite pour les simulations.

### 3.2.2.1 Voriconazole/Posaconazole

Dans ce tableau est présenté le coût unitaire réel d'un dosage de Voriconazole/Posaconazole.

Pour 1 série de 3 contrôles qualité + 25 échantillons				
Produit	Quantité	Unité	Prix (en €)	
			AH	PH
Pointes 1000µl (pour prélèvement QC et échantillon)	28	unités	0,202	
QC	3	unités	0,743	
Tube 13x10 mm (3QC + 25ech)	28	unités	1,492	
Bouchon 13mm (3QC + 25ech)	28	unités	0,182	
SFEI (20µl/extraction) (3QC + 25 échantillons)	560	µl	0,034	
NaOH 0.2M (250µl/extraction)	7000	µl	0,043	
Solvant d'extraction (3ml/extraction)	84	ml	2,075	
Pointes 5ml (3QC + 25 échantillons)	28	unités	3,498	
Tube 7ml (3QC + 25 échantillons)	28	unités	0,679	
Phase de reprise (100µl/extraction + 100µl phase mobile)	2900	µl	0,132	
Pointes 200µl (pour phase reprise QC/échantillon + 1 phase mobile + 1 SF2)	30	unités	1,152	
Vials d'injection (3QC + 25 échantillons + 1 SF2 + 3 phases mobiles)	32	unités	3,448	
Bouchons vials injection	32	unités	2,711	
SF2 (Solution test HPLC en début de série)	1	unité	3,450	
Phases mobiles 7min de run x 32 injections + 15min équilibrage colonne	239	min	4,927	
Colonne Luna 5µm PhenylHexyl	32	injections	4,464	
Temps technicien moyen	150	min	36,538	
Temps biologiste moyen AH / PH	40	min	9,091	13,84
Total AH / PH			74,861	79,61
Prix rapporté pour 1 échantillon (=prix série de dosages/25) AH / PH			<b>2,99</b>	<b>3,18</b>

Tableau 32: Coût unitaire réel d'un dosage de Voriconazole/Posaconazole

**Au total, le prix unitaire réel d'un dosage de Voriconazole/Posaconazole dans le cadre du STP est de 2€99 pour un biologiste avec un statut d'AH et de 3€18 pour un biologiste avec un statut de PH.**

### 3.2.2.2 Fluconazole

Dans ce tableau est présenté le coût unitaire réel d'un dosage de Fluconazole.

Pour 1 série de 3 contrôles qualité + 1 échantillon + 1 échantillon dilué				
Produit	Quantité	Unité	Prix (en €)	
			AH	PH
QC	3	unités	2,173	
Pointes 1000µl (pour prélèvement QC et échantillon)	6	unité	0,043	
Tube 13x10 mm (3QC + échantillon + dilution)	5	unités	0,266	
Bouchon 13mm (3QC + échantillon + dilution)	5	unités	0,033	
SFEI (50µl/extraction) (3QC + échantillon + dilution)	250	µl	0,008	
NaOH 0.2M (20µl/extraction)	100	µl	0,001	
Dichlorométhane (5ml/extraction)	25	ml	0,228	
Tube 7ml (3QC + échantillon + dilution)	5	unités	0,121	
Pointes 5ml (3QC + échantillon + dilution)	5	unité	0,625	
Phase de reprise (50µl/échantillon + 3 phases mobiles de 100µl)	550	µl	0,013	
Vials d'injection (3QC + 2 échantillons + 1 SF1 + 3 phases mobiles)	9	unités	0,970	
Bouchons vials injection	9	unités	0,762	
SF1 (Solution test HPLC en début de série)	1	unité	1,060	
Phases mobiles 12min de run x 9 injections + 15min équilibration colonne	123	min	2,959	
Colonne Luna 5µm PhenylHexyl (injections)	9	inj	0,867	
Temps technicien moyen	90	min	21,923	
Temps biologiste moyen AH / PH	10	min	2,273	3,46
Total AH / PH			<b>34,325</b>	<b>35,512</b>

Tableau 33: Coût unitaire réel du Fluconazole

**Au total, le prix unitaire réel d'un dosage de Fluconazole dans le cadre du STP est de 34€33 pour un biologiste avec un statut d'AH et de 35€51 pour un biologiste avec un statut de PH (prix arrondis au centième).**

### 3.2.3 Antirétroviraux

Dans ce tableau est présenté le coût unitaire réel d'un dosage d'un antirétroviral.

Pour 1 série de 3 contrôles qualité + 5 échantillons				
Produit	Quantité	Unité	Prix (en €)	
			AH	PH
Pointes 200µl	17	unités	0,653	
Godet Eppendorf	8	unités	0,096	
Solvant déprotéinisation (ACN) + Etalon Interne (200µl/extraction)	1600	µl	3,981	
Contrôle qualité	3	unités	9,216	
Vials d'injection (3QC + 5 échantillons + 2 phases mobiles)	10	unités	1,500	
Bouchons vials d'injection	10	unités	1,560	
Phases mobiles 7 min de run x 20 injections + 30min équilibration colonne	60	min	1,270	
Colonne kinetex biphenyl phenomenex	10	injections	1,270	
Pré colonne kinetex biphenyl	10	injections	4,447	
Temps technicien moyen	40	min	9,744	
Temps biologiste moyen AH / PH	60	min	13,636	20,76
Total AH / PH			47,373	54,497
Prix rapporté pour 1 échantillon (=prix série de dosages/5) AH / PH			<b>9,47</b>	<b>10,899</b>

Tableau 34: Coût unitaire réel d'un dosage d'antirétroviral

**Au total, le prix unitaire réel d'un dosage d'antirétroviral dans le cadre du STP est de 9€47 pour un biologiste avec un statut d'AH et de 10€90 pour un biologiste avec un statut de PH (prix arrondis au centième).**

### 3.2.4 Bénéfice de chaque dosage unitaire des anti-infectieux

Afin de pouvoir effectuer les différentes simulations par la suite, nous devons déterminer pour chaque classe d'anti-infectieux le bénéfice rapporté par chaque anti-infectieux dosé. Pour cela, nous calculerons la différence entre le prix facturé des anti-infectieux et le coût unitaire réel calculé de ceux-ci détaillés plus haut.

Le tableau ci-dessous résume les différents coûts et facturations qui ont été utilisés :

		Coût unitaire réel par dosage selon le statut du biologiste		Prix facturé	Bénéfice dégagé par dosage selon le statut du biologiste	
		AH	PH		AH	PH
Antifongiques	Voriconazole/Posaconazole	2,99€	3,18€	40,50€	37,51€	37,32€
	Fluconazole	34,33€	35,51€	40,50€	6,17€	4,99€
Antirétroviraux		9,47€	10,90€	32,40€	22,93€	21,50€
Antibiotiques		3,95€	4,54€	40,50€	36,55€	35,96€

Tableau 35: Coûts de facturation et unitaires réels des anti-infectieux

### 3.3 Simulations

Nous avons proposé deux configurations pour les simulations réalisées ci-dessous : (i) configuration la plus favorable où toutes les demandes concernent le Voriconazole/Posaconazole (antifongiques les moins couteux à doser) ; (ii) configuration la moins favorable où toutes les demandes concernent le Fluconazole (antifongique le plus couteux à doser). En revanche, les antibiotiques et les antirétroviraux ne présentent pas de différence dans leurs coûts unitaires réels.

Puis, nous avons cherché à déterminer le nombre de dosages d'antifongiques nécessaires pour financer un biologiste avec un statut de AH échelon 2 ou avec un statut de PH échelon 1. Pour la répartition entre les différents types de dosages d'anti-infectieux, nous avons utilisé le nombre de dosage réalisés en moyenne par mois (cf ; partie « Matériel et Méthode »). Les résultats obtenus ont été arrondis au centième.

#### 3.3.1 Simulations pour la grille de salaire d'un AH

##### 3.3.1.1 Configuration favorable

Dans le cadre de cette simulation, nous avons calculé le nombre de dosages par mois requis pour pouvoir atteindre le salaire d'un AH dans un configuration favorable où les demandes pour les dosages d'antifongiques ne concernent que le Voriconazole/Posaconazole.

L'équation posée est la suivante :

$$36,55x \times 0,51 + 37,51y \times 0,44 + 22,93z \times 0,05 \geq 3007$$

Avec  $x$  correspondant au nombre de dosages d'antibiotiques mensuels,  $y$  le nombre de dosages d'antifongiques mensuels et  $z$  le nombre de dosages mensuels d'antirétroviraux réalisés et 3007 correspondants au salaire mensuel (en euros) d'un AH. De plus, nous avons également pris en compte la répartition en pourcentage des différentes classes d'anti-

infectieux dosés mensuellement, à savoir 51% d'antibiotiques, 44% d'antifongiques et 5% d'antirétroviraux.

**Pour atteindre ce seuil de 3007€, il faut réaliser 90 dosages d'anti-infectieux par mois.**

La répartition est la suivante :

	Nombre de dosages	Bénéfice par dosage en euros	Bénéfices totaux par classe d'anti-infectieux en euros
<b>Antibiotiques</b>	45,9	36,55	1447,38
<b>Antifongiques (Voriconazole/Posaconazole)</b>	39,6	37,51	1485,396
<b>Antirétroviraux</b>	4,5	22,93	103,185
<b>Totaux</b>	90		<b>3035,96€</b>

Tableau 36: Simulation favorable pour la grille de salaire d'un AH

### 3.3.1.2 Configuration défavorable

Dans le cadre de cette simulation, nous avons calculé le nombre de dosages par mois requis pour financer un biologiste AH dans un configuration défavorable où les demandes pour les dosages d'antifongiques ne concernent que le Fluconazole.

L'équation posée est la suivante :

$$36,55x + 6,17y + 22,93z \geq 3007$$

Avec  $x$  correspondant au nombre de dosages d'antibiotiques mensuels,  $y$  le nombre de dosages d'antifongiques mensuels et  $z$  le nombre de dosages mensuels d'antirétroviraux réalisés et 3007 correspondants au salaire mensuel (en euros) d'un AH. De plus, nous avons également pris en compte la répartition en pourcentage des différentes classes d'anti-infectieux dosés mensuellement, à savoir 51% d'antibiotiques, 44% d'antifongiques et 5% d'antirétroviraux.

**Pour atteindre ce seuil de 3007€, il faut réaliser 140 dosages d'anti-infectieux par mois.**

La répartition est la suivante :

	Nombre de dosages	Bénéfice par dosage en euros	Bénéfices totaux par classe d'anti-infectieux en euros
<b>Antibiotiques</b>	77,01	36,55	2428,382
<b>Antifongiques (Fluconazole)</b>	66,44	6,17	409,9348
<b>Antirétroviraux</b>	7,55	22,93	173,1215
<b>Totaux</b>	151		<b>3011,44€</b>

Tableau 37: Simulation défavorable pour la grille de salaire d'un AH



### 3.3.2 Simulations pour la grille de salaire d'un PH

#### 3.3.2.1 Configuration favorable

Les conditions sont strictement les mêmes que dans la configuration favorable simulée précédemment pour le poste d'AH. La seule différence porte sur le salaire :

$$35,96x \times 0.51 + 37,32y \times 0.44 + 21,50z \times 0.05 \geq 4565,50$$

Avec  $x$  correspondant au nombre de dosages d'antibiotiques mensuels,  $y$  le nombre de dosages d'antifongiques mensuels et  $z$  le nombre de dosages mensuels d'antirétroviraux réalisés et 4565,50 correspondants à un salaire mensuel (en euros) d'un PH.

**Pour atteindre ce seuil de 4565,50€, il faut réaliser 138 dosages d'anti-infectieux par mois.**

La répartition des différents dosages d'anti-infectieux est la suivante :

	Nombre de dosages	Bénéfice par dosage en euros	Bénéfices totaux par classe d'anti-infectieux en euros
Antibiotiques	70,38	35,96	2183,4912
Antifongiques (Voriconazole/Posaconazole)	60,72	37,32	2266,0704
Antirétroviraux	6,9	21,50	148,35
<b>Totaux</b>	<b>138</b>		<b>4597,91€</b>

Tableau 38: Simulation favorable pour la grille de salaire d'un PH

#### 3.3.2.2 Configuration défavorable

Les conditions sont strictement les mêmes que dans la configuration défavorable simulée précédemment pour le poste d'AH. La seule différence porte sur le salaire :

$$35,96x \times 0.51 + 4,99y \times 0.44 + 21,50z \times 0.05 \geq 4565,50$$

Avec  $x$  correspondant au nombre de dosages d'antibiotiques mensuels,  $y$  le nombre de dosages d'antifongiques mensuels et  $z$  le nombre de dosages mensuels d'antirétroviraux réalisés et 4565,50 correspondants à un salaire mensuel (en euros) d'un PH.

**Pour atteindre ce seuil de 4565,50€, il faut réaliser 340 dosages d'anti-infectieux par mois.**

La répartition des différents dosages d'anti-infectieux est la suivante :

	Nombre de dosages	Bénéfice par dosage en euros	Bénéfices totaux par classe d'anti-infectieux en euros
Antibiotiques	173,4	35,36	3797,376
Antifongiques (Voriconazole/Posaconazole)	149,6	4,99	526,944
Antirétroviraux	17	21,50	258
<b>Totaux</b>	<b>340</b>		<b>4582,32 €</b>

Tableau 39: Simulation défavorable pour la grille de salaire d'un PH

Les quatre simulations réalisées ci-dessus sont résumées dans le graphique suivant :

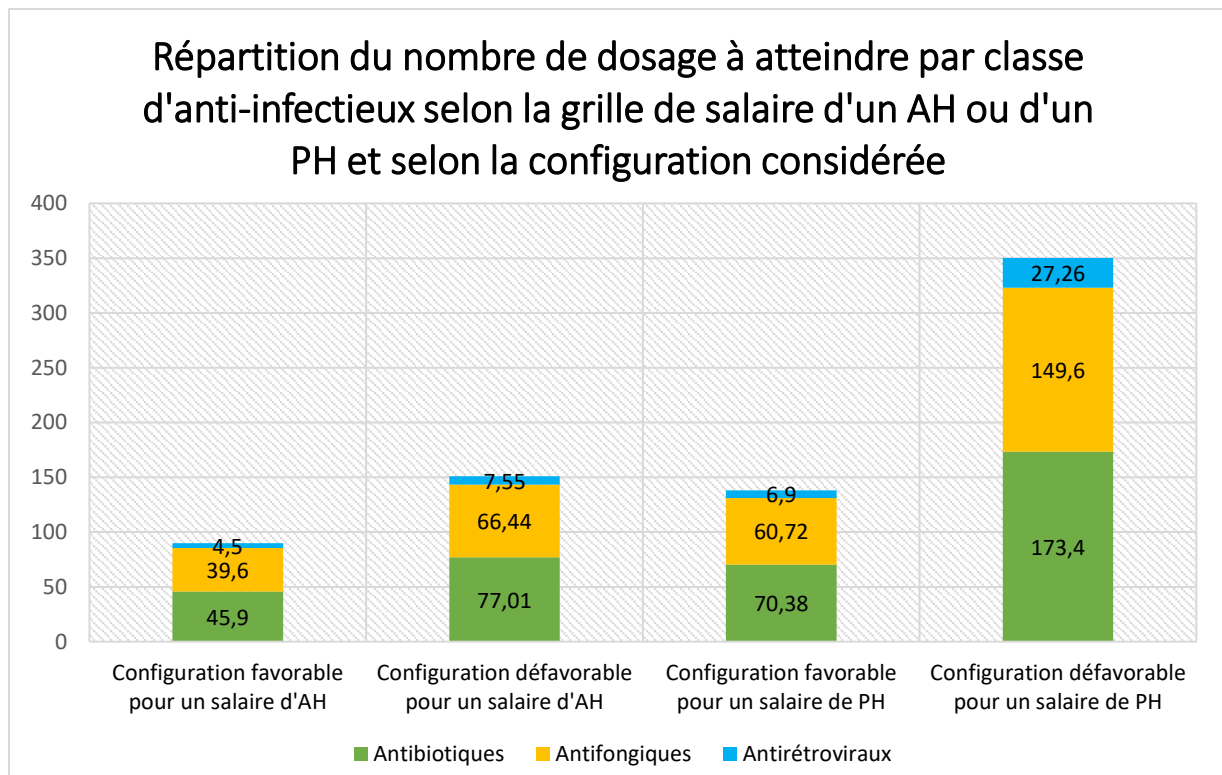


Figure 22: Nombre de dosages par classe d'anti-infectieux à réaliser selon la grille de salaire et la configuration considérées

## 4 Discussion

C'est la première fois que l'équipe médicale du Laboratoire de Pharmacocinétique et de Toxicologie du CHU de Toulouse réalise une étude médico-économique pour définir si la mise à disposition, moyennant finance, du STP aux centres hospitaliers périphériques de la région Occitanie permettrait de financer un biologiste selon un statut d'AH ou de PH. En effet, la rentabilité financière de toute activité hospitalière, au-delà de son bénéfice médical qu'il apporte aux patients, est primordial. Nous avons donc cherché à déterminer à partir de quel seuil d'activité (i.e., le nombre minimal de dosages à réaliser par mois), il est possible de recruter un biologiste dédié au STP.

Pour ce faire, nous avons comparé les prix facturés de chaque analyse pour chaque molécule à son coût réel, en prenant en compte tous les éléments matériels et humains impliqués. Nous nous sommes basés sur les données issues du Laboratoire de Pharmacocinétique et Toxicologie du CHU de Toulouse sur une période d'un an. Cette approche nous a permis de quantifier le bénéfice réalisé par dosage selon la classe d'anti-infectieux et le nombre minimal d'analyses à réaliser pour que cette activité puisse financer le recrutement d'un biologiste dédié au STP des anti-infectieux. Nous avons trouvé que le salaire d'un assistant hospitalier

est rentabilisé si le laboratoire est en mesure de réaliser le dosage d'une centaine d'échantillons. En revanche, il faudra doser plus de 150 échantillons pour financer un praticien hospitalier. Ces chiffres font référence à la configuration la plus favorable. Ceci est assez logique car le Fluconazole est un antifongique ayant un STP recommandé dans des rares cas (réanimation, insuffisance rénale, infection grave avec difficulté de diffusion comme les infections ostéo-articulaires ou une infection du système nerveux central par exemple). A l'inverse, le Voriconazole et le Posaconazole ont un STP avec des indications beaucoup plus larges (à peu près tous les patients). Ainsi, il est ainsi fréquent qu'aucune demande de Fluconazole ne soit faite par les services cliniques pendant plusieurs jours voire plusieurs semaines. Il est donc raisonnable de proposer la configuration la plus favorable pour financer une « jeune » biologiste dédié au STP des anti-infectieux.

En outre, le temps « technicien » particulièrement élevé pour le dosage du Fluconazole, est amené à être revu à la baisse en raison du renouvellement du plateau analytique du Secteur Technique Spécialisé, courant 2023.

Toutefois, cette étude possède certaines limites à ne pas négliger :

- La répartition des demandes entre antibiotiques/antifongiques/antirétroviraux utilisée pour estimer le nombre minimal de dosages d'anti-infectieux à réaliser repose sur l'ensemble des dosages qui ont été réalisés sur une année entière, pendant une période de pandémie, sans distinguer les demandes issues des CH périphériques prescripteurs de celles émanant du CHU de Toulouse. Ainsi, l'hypothèse implicite est que la répartition d'activité entre les trois classes d'anti-infectieux pour les centres hospitaliers périphériques est identique à celle du CHU de Toulouse. Or nous savons déjà que, au regard des échanges entre les biologistes du Laboratoire de Pharmacocinétique et Toxicologie du CHU de Toulouse avec les services demandeurs, cela n'est pas le cas. C'est la raison pour laquelle la perspective de ce travail sera d'évaluer les demandes émanant exclusivement des CH périphériques, d'autant plus qu'une plaquette d'information a été créée avec l'aide du Service de Communication du CHU de Toulouse en 2021 et a été adressée à l'ensemble des CH périphériques de la région Occitanie courant 2022.

- Nous n'avons pas inclus dans nos calculs les temps d'enregistrement des demandes par le secteur Pré-Analytique de l'Institut Fédératif de Biologie du CHU de Toulouse en raison du fait qu'il a été considéré comme « négligeable » au regard des 1.6 millions de demandes annuelles traitées par ce secteur.
- Le temps « secrétariat », temps dédié à mettre à jour les informations manquantes ou partiellement mentionnées sur le bon de demande (schéma posologique, date/heure de dernière prise, date/heure de prélèvement sanguin) mais indispensables pour l'étape d'interprétation pharmacocinétique assurée par les biologistes, peut nécessiter jusqu'à 1h par jour. Ce temps « secrétariat » n'a pas été pris en compte dans nos calculs en raison du fait que l'interne du Laboratoire supplée régulièrement la secrétaire.
- Il ne faut oublier non plus que pour la très grande majorité des dosages d'anti-infectieux, qu'ils soient réalisés au Laboratoire de Pharmacocinétique et Toxicologie du CHU de Toulouse ou dans un autre laboratoire de Pharmacologie-Toxicologie de France accrédité par le COFRAC, les dosages ne figurent pas à la nomenclature des actes de biologie médicale (i.e., il s'agit d'examens de biologie médicale codifiées comme étant du BHN). Cette notion implique que ces actes ne sont pas remboursés dès lors que le patient n'est pas hospitalisé dans une structure publique. Cela explique pourquoi seuls les centres hospitaliers font à ce jour des demandes alors que les cliniques se limitent aux situations les plus graves sur demande argumentée du médecin infectiologue référent. Nous restons toutefois très optimistes sur l'accroissement des demandes de dosages d'anti-infectieux par les CH périphériques pour deux raisons majeures : (i) la région Occitanie comprend plus d'une centaine d'Etablissements de Santé (selon les statistiques et indicateurs de la Santé et du Social)[32] qui sont de plus en plus sensibilisés à la prise en charge individualisée des patients selon les bonnes pratiques médicales (i.e., respect des recommandations en vigueur) ; (ii) cette thèse a été réalisée en utilisant des données allant de juillet 2021 à juin 2022. Comme mentionné précédemment, depuis qu'une plaquette d'information a été réalisée et distribuée en septembre 2022 aux CH périphériques, les demandes ont augmenté. Selon les dernières données couvrant la période de décembre 2022 à février 2023 (Annexe 2), les demandes ont augmenté de 16% dont 16% proviennent des CH périphériques. Ainsi, 95 demandes par mois (valeur établie en moyenne sur

trois mois) sont issues des CH périphériques. Ce volume permet de financer plus de 50% d'un poste de biologiste (PH).

Au-delà des considérations financières discutées tout au long de cette étude, il est important de souligner l'importance et le bénéfice qu'offre le STP au patient dans son parcours de soin. En effet, le STP permet d'optimiser le schéma posologique pour un traitement prescrit à un patient donné ; autrement dit cette activité s'intègre parfaitement dans une démarche de médecine personnalisée dont le but est d'optimiser les chances de guérison du patient tout en évitant les dépenses inutiles. Par exemple, en diminuant les posologies lorsqu'il n'y a pas d'intérêt à avoir une exposition aussi haute (voire qui expose à des risques de toxicité) ou en optimisant le traitement ce qui permet de diminuer la durée d'hospitalisation. Si nous nous basons sur la grille de facturation de 2020 du CHU de Toulouse[33], nous pouvons constater qu'une journée d'hospitalisation, bien que variable selon le service et le type de soins appliqués, s'étend de plusieurs centaines à plusieurs milliers d'euros. Il est donc évident que le coût du STP permettant l'optimisation du temps de séjour du patient au sein de l'établissement est largement moindre que celui d'un allongement de la durée d'hospitalisation d'un patient. Ainsi, le STP permet de faire des économies substantielles au CHU dès le premier jour d'hospitalisation évité. De nombreuses études médico-économiques ont étudié ce rapport « coût-efficacité » du STP pour différentes classes pharmacologiques. Dans une revue de la littérature de 2022[34], les auteurs ont étudié le rapport « coût-efficacité » d'une thérapie anti-TNF (tumor necrosis factor) dans les maladies inflammatoires de l'intestin. La comparaison entre une stratégie utilisant le STP dans la prise en charge du patient contre une stratégie empirique ne l'utilisant pas, a permis de faire des économies allant de 20 à 34% selon les études. Une autre étude coréenne de la même année[35] étudiant la réponse clinique et les coûts du STP de la Vancomycine chez des patients âgés, a montré que le STP de la Vancomycine est rentable chez les patients âgés, dans la mesure où les dépenses médicales totales et les dépenses en prescriptions médicales étaient significativement plus faibles dans le groupe STP vs. groupe non-STP.

## 5 Conclusion et perspectives

Le recrutement d'un biologiste médical dédié au STP financé par les CH périphériques de la région Occitanie au sein du Service de Pharmacocinétique et Toxicologie du CHU de Toulouse est tout-à-fait possible. Le rapport « coût-efficacité » du STP est largement en faveur de son utilisation dans un contexte de médecine personnalisée. En raison des résultats obtenus au cours de ces travaux, notre objectif est de publier ce travail et d'en élargir sa portée. En effet, le STP des psychotropes vient d'être développé au sein du Laboratoire de Pharmacocinétique et Toxicologie du CHU de Toulouse, et nous souhaitons le promouvoir tout autant que celui des anti-infectieux en réalisant là encore une étude médico-économique. Ainsi, selon nos prédictions que nous espérons prochainement confirmer, le STP des anti-infectieux et des psychotropes devrait permettre de financer à courts termes (i.e., dans les trois ans) un poste de jeune biologiste (PH) à temps complet dédié au STP.

En conclusion, ce projet novateur s'inscrit parfaitement dans l'optique de la nouvelle version de la norme NF EN ISO 15189 qui doit rentrer en application pour tout laboratoire de biologie médicale en décembre 2025 et qui se tourne de plus en plus sur une biologie axée sur le service médical rendu (SMR). Ainsi, le développement de l'activité de STP, indépendamment des classes pharmacologiques, représente une valeur ajoutée pour le pôle de Biologie du CHU de Toulouse.

## Bibliographie

- [1] « Journal officiel C 421/2015 ». <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=OJ:C:2015:421:FULL&from=EN> (consulté le 13 janvier 2022).
- [2] S. Bateman, « Médecine personnalisée: Un concept flou, des pratiques diversifiées », *Med Sci (Paris)*, vol. 30, p. 8-13, nov. 2014, doi: 10.1051/medsci/201430s202.
- [3] N. Badrane, F. Zalagh, N. Ait Daoud, R. Bencheikh, et O. el bouazzi, « Suivi thérapeutique pharmacologique Concepts, intérêt et modalités pratiques », juill. 2020.
- [4] F. Evain et E. Yilmaz, « Les déterminants de la rentabilité économique des établissements de santé », *Économie publique/Public economics*, n° 28-29, Art. n° 28-29, nov. 2012, doi: 10.4000/economiepublique.8983.
- [5] J. Fan et I. A. M. de Lannoy, « Pharmacokinetics », *Biochemical Pharmacology*, vol. 87, n° 1, p. 93-120, janv. 2014, doi: 10.1016/j.bcp.2013.09.007.
- [6] L. Slørdal et O. Spigset, « [Basic pharmacokinetics--absorption] », *Tidsskr Nor Laegeforen*, vol. 125, n° 7, p. 886-887, avr. 2005.
- [7] J. B. Sakai, *Practical pharmacology for the pharmacy technician*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009.
- [8] T. F. Herman et C. Santos, « First Pass Effect », in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. Consulté le: 26 mars 2023. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551679/>
- [9] C. M. Bellettato et M. Scarpa, « Possible strategies to cross the blood-brain barrier », *Ital J Pediatr*, vol. 44, n° S2, p. 131, nov. 2018, doi: 10.1186/s13052-018-0563-0.
- [10] B. Janson et K. Thursky, « Dosing of antibiotics in obesity », *Current Opinion in Infectious Diseases*, vol. 25, n° 6, p. 634-649, déc. 2012, doi: 10.1097/QCO.0b013e328359a4c1.
- [11] L. Slørdal et O. Spigset, « [Basic pharmacokinetics--distribution] », *Tidsskr Nor Laegeforen*, vol. 125, n° 8, p. 1007-1008, avr. 2005.
- [12] R. K. Verbeeck, « Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction », *Eur J Clin Pharmacol*, vol. 64, n° 12, p. 1147-1161, déc. 2008, doi: 10.1007/s00228-008-0553-z.
- [13] L. E. Knapp et A. R. Kugler, « Clinical Experience With Fosphenytoin in Adults: Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy », *J Child Neurol*, vol. 13, n° 1\_suppl, p. S15-S18, oct. 1998, doi: 10.1177/0883073898013001051.
- [14] Y. Li *et al.*, « Current trends in drug metabolism and pharmacokinetics », *Acta Pharmaceutica Sinica B*, vol. 9, n° 6, p. 1113-1144, nov. 2019, doi: 10.1016/j.apsb.2019.10.001.
- [15] U. Klotz, « Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly », *Drug Metabolism Reviews*, vol. 41, n° 2, p. 67-76, mai 2009, doi: 10.1080/03602530902722679.
- [16] H. K. Batchelor et J. F. Marriott, « Paediatric pharmacokinetics: key considerations: Paediatric pharmacokinetics », *Br J Clin Pharmacol*, vol. 79, n° 3, p. 395-404, mars 2015, doi: 10.1111/bcp.12267.
- [17] « Drug Clearance - an overview | ScienceDirect Topics ». <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/drug-clearance> (consulté le 1 novembre 2022).
- [18] J.-S. Kang et M.-H. Lee, « Overview of Therapeutic Drug Monitoring », *Korean J Intern Med*, vol. 24, n° 1, p. 1, 2009, doi: 10.3904/kjim.2009.24.1.1.

- [19] P. Gandia, « Suivi thérapeutique des antifongiques triazolés par approche Bayésienne (document confidentiel) ». 2022.
- [20] « Pôle biologie - Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse ». <https://www.chu-toulouse.fr/-pole-biologie-> (consulté le 26 mars 2023).
- [21] M. Vogeser et K. Parhofer, « Liquid Chromatography Tandem-mass Spectrometry (LC-MS/MS) - Technique and Applications in Endocrinology », *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, vol. 115, n° 09, p. 559-570, oct. 2007, doi: 10.1055/s-2007-981458.
- [22] « Liquid Chromatography Principles », *Bio-Rad Laboratories*. <https://www.bio-rad.com/fr-fr/applications-technologies/liquid-chromatography-principles?ID=MWHAS7E8Z> (consulté le 17 octobre 2022).
- [23] C. Seger et L. Salzmann, « After another decade: LC–MS/MS became routine in clinical diagnostics », *Clinical Biochemistry*, vol. 82, p. 2-11, août 2020, doi: 10.1016/j.clinbiochem.2020.03.004.
- [24] « 30-Focus-Spectrometrie-de-masse-Biomnis.pdf ». Consulté le: 1 novembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.eurofins-biomnis.com/wp-content/uploads/2015/12/30-Focus-Spectrometrie-de-masse-Biomnis.pdf>
- [25] « fiche-eme-numero-1-v2\_1410442139009-pdf.pdf ». Consulté le: 30 octobre 2022. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.chu-nantes.fr/medias/fichier/fiche-eme-numero-1-v2\\_1410442139009-pdf](https://www.chu-nantes.fr/medias/fichier/fiche-eme-numero-1-v2_1410442139009-pdf)
- [26] « Comprendre l'évaluation économique des produits de santé », *Haute Autorité de Santé*. [https://www.has-sante.fr/jcms/r\\_1502595/fr/comprendre-l-evaluation-economique-des-produits-de-sante](https://www.has-sante.fr/jcms/r_1502595/fr/comprendre-l-evaluation-economique-des-produits-de-sante) (consulté le 30 octobre 2022).
- [27] H.-V. Aurore, « Haute Autorité de santé », p. 102, 2016.
- [28] J. Ritter, R. Flower, G. Henderson, Y. K. Loke, D. MacEwan, et H. P. Rang, *Rang & Dale's Pharmacology*, Ninth edition. Edinburgh London New York: Elsevier, 2020.
- [29] « CHU DE TOULOUSE - Bienvenue sur notre Manuel de prélèvement ». <https://chu-toulouse.manuelprelevement.fr/> (consulté le 10 mai 2022).
- [30] Emploi-Collectivités, « Grille indiciaire hospitalière : assistant des hôpitaux-ah (emploi contractuel) tout grade - fph », *Emploi-collectivités*, 23 juillet 2012. <https://www.emploi-collectivites.fr/grille-indiciaire-hospitaliere-assistant-hopitaux-ah-emploi-contractuel/6/6202.htm> (consulté le 17 décembre 2022).
- [31] Emploi-Collectivités, « Grille indiciaire hospitalière : praticien hospitalier (médecin, chirurgien, psychiatre, spécialiste, biologiste, pharmacien, odontologiste) -ph tout grade - fph », *Emploi-collectivités*, 23 juillet 2012. <https://www.emploi-collectivites.fr/grille-indiciaire-hospitaliere-praticien-hospitalier-medecin-chirurgien-psychiatre-specialiste-biologiste-ph/6/6195.htm> (consulté le 17 décembre 2022).
- [32] « SCORE-Santé ». [https://www.scoresante.org/tableauficheStatiss.aspx?id=149&fra=1&zon=Occ\\_&dr=09000\\_11000\\_12000\\_30000\\_31000\\_32000\\_34000\\_46000\\_48000\\_65000\\_66000\\_81000\\_82000\\_&c=16](https://www.scoresante.org/tableauficheStatiss.aspx?id=149&fra=1&zon=Occ_&dr=09000_11000_12000_30000_31000_32000_34000_46000_48000_65000_66000_81000_82000_&c=16) (consulté le 8 janvier 2023).
- [33] « guide\_tarification\_chu\_toulouse\_20200101.pdf ». Consulté le: 8 janvier 2023. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/guide\\_tarification\\_chu\\_toulouse\\_20200101.pdf](https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/guide_tarification_chu_toulouse_20200101.pdf)
- [34] S. Marquez-Megias *et al.*, « Cost-Effectiveness of Therapeutic Drug Monitoring of Anti-TNF Therapy in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review », *Pharmaceutics*, vol. 14, n° 5, p. 1009, mai 2022, doi: 10.3390/pharmaceutics14051009.



[35] Y. Kim, S. Kim, J. Park, et H. Lee, « Clinical Response and Hospital Costs of Therapeutic Drug Monitoring for Vancomycin in Elderly Patients », *JPM*, vol. 12, n° 2, p. 163, janv. 2022, doi: 10.3390/jpm12020163.

## Annexe 1

Ce tableau correspond aux caractéristiques pharmacocinétiques, aux conditions d'envoi et à la facturation des Pénicillines.

	Amoxicilline	Cloxacilline	Oxacilline	Piperacilline
<b>Mécanisme d'action</b>	Les pénicillines inhibent la synthèse du peptidoglycane composant la partie cellulaire de la bactérie. Elles se fixent sur les protéines de liaison des pénicillines (PLP) située sur la paroi externe bactérienne, aboutissant à la lyse de la bactérie.			
<b>Pharmacocinétique</b>	L'absorption orale des pénicillines varie selon leur stabilité. Elles peuvent être administrées par voie intra-veineuse (IV) et intra-musculaire (IM). Les pénicillines sont largement distribuées dans le corps mais ne passent pas la barrière hémato-encéphalique (BHE). Leur élimination est rapide et principalement rénale (90% d'excrétion tubulaire). Leur demi-vie plasmatique relativement courte peut poser problème dans leur utilisation clinique.			
<b>Premier prélèvement après administration de la 1<sup>ère</sup> dose</b>	24h			
<b>Instants de prélèvement</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Résiduel : juste avant administration</li> <li>• Pic : ½ heure à la fin de l'IV lente soit 1h après le début de l'administration (sauf cloxacilline)</li> </ul>			
<b>Tube</b>	Héparinate de Lithium ou sec avec activateur de coagulation – sans gel séparateur			
<b>Conditions d'envoi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; à 4h : conservation à +4°C</li> <li>• &gt; à 4h : centrifuger, décanter et congeler à -20°C</li> </ul>			
<b>Facturation</b>	40.50€			

Tableau 40: Familles des Pénicillines

Ce tableau correspond aux caractéristiques pharmacocinétiques, aux conditions d'envoi et à la facturation des Céphalosporines.

	Céfazoline	Céfépime	Céfotaxime	Ceftazidime	Ceftolozane	Ceftriaxone
--	------------	----------	------------	-------------	-------------	-------------

<b>Mécanisme d'action</b>	Identique à celui des pénicillines	
<b>Pharmacocinétique</b>	Certaines céphalosporines peuvent être données par voie orale (VO) mais la plupart sont administrées par voie parentérale (IV ou IM). Après absorption, elles sont largement distribuées dans le corps, et traversent la BHE. L'excrétion est majoritairement rénale mais 40% de la ceftriaxone est excrétée par la bile.	
<b>Premier prélèvement après administration de la 1<sup>ère</sup> dose</b>	24h	48h
<b>Instants de prélèvement</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Résiduel : juste avant l'administration</li> <li>• Perfusion continue : une fois l'état d'équilibre atteint (sauf ceftriaxone)</li> </ul>	
<b>Tube</b>	Héparinate de Lithium ou sec avec activateur de coagulation – sans gel séparateur	
<b>Conditions d'envoi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; à 4h : conservation à +4°C</li> <li>• &gt; à 4h : centrifuger, décanter et congeler à -20°C</li> </ul>	
<b>Facturation</b>	40.50€	

Tableau 41: Famille des Céphalosporines

Ce tableau correspond aux caractéristiques pharmacocinétiques, aux conditions d'envoi et à la facturation des Fluoroquinolones.

	<b>Ciprofloxacin</b>	<b>Lévofoxacin</b>	<b>Ofloxacin</b>	<b>Moxifloxacin</b>
<b>Mécanisme d'action</b>	Les fluoroquinolones inhibent les topoisomérases de type II (une ADN gyrase bactérienne). Cette enzyme permet le superenroulement de l'ADN, qui est nécessaire pour la transcription et la réplication.			
<b>Pharmacocinétique</b>	<p>Les fluoroquinolones possèdent une bonne absorption par VO et s'accumulent dans plusieurs tissus (particulièrement les reins, la prostate et les poumons).</p> <p>Seule l'ofloxacin passe la BHE.</p> <p>Leur élimination varie considérablement, allant d'une élimination à prédominance rénale comme l'ofloxacin à un métabolisme hépatique partiel.</p> <p>C'est notamment le cas de la ciprofloxacin, métabolisée par le cytochrome P450, qui peut aboutir à des interactions avec d'autres molécules.</p>			

<b>Premier prélèvement après administration de la 1<sup>ère</sup> dose</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Résiduel : juste avant l'administration</li> <li>• Perfusion continue : une fois l'état d'équilibre atteint</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pic : fin de la perfusion courte ou 1h après la prise orale (2h pour la moxifloxacine)</li> </ul>
<b>Instants de prélèvement</b>	48h	72h
<b>Tube</b>	Héparinate de Lithium ou sec avec activateur de coagulation – sans gel séparateur	
<b>Conditions d'envoi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; à 4h : conservation à +4°C</li> <li>• &gt; à 4h : centrifuger, décanter et congeler à -20°C</li> </ul>	
<b>Facturation</b>	40.50€	

Tableau 42: Famille des Fluoroquinolones

Ce tableau correspond aux caractéristiques pharmacocinétiques, aux conditions d'envoi et à la facturation des Glycopeptides.

	<b>Dalbavancine</b>
<b>Mécanisme d'action</b>	Les glycopeptides inhibent la synthèse du peptidoglycane de la paroi bactérienne en se liant au dipeptyl D-alanyl-D-alanine précurseur du peptidoglycane
<b>Pharmacocinétique</b>	<p>Les glycopeptides sont des molécules possédant un haut point moléculaire et ne sont donc pas absorbée par VO. La seule exception étant l'utilisation pour le traitement d'une infection intestinale à <i>C. difficile</i> où on administrera le médicament par VO. Les voies d'administration utilisées sont donc parentérales (IV et IM)</p> <p>La dalbavancine une demi-vie très longue car seulement 1 injection toutes les 3 semaines est nécessaire.</p> <p>L'élimination est rénale à plus de 90% avec un risque oto et néphrotoxique par accumulation.</p>

<b>Premier prélèvement après administration de la 1<sup>ère</sup> dose</b>	Avant la seconde injection
<b>Instants de prélèvement</b>	Résiduel : juste avant l'administration
<b>Tube</b>	Héparinate de Lithium ou sec avec activateur de coagulation – sans gel séparateur
<b>Conditions d'envoi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; à 4h : conservation à +4°C</li> </ul> > à 4h : centrifuger, décanter et congeler à -20°C
<b>Facturation</b>	40.50€

Tableau 43: Famille des Glycopeptides

Ce tableau correspond aux caractéristiques pharmacocinétiques, aux conditions d'envoi et à la facturation des Carbapénèmes.

	<b>Ertapénem</b>	<b>Méropénem</b>
<b>Mécanisme d'action</b>	Identique à celui des pénicillines	
<b>Pharmacocinétique</b>	Les carbapénèmes sont caractérisés par une demi-vie d'élimination très courte (de l'ordre d'1h) à l'exception de l'ertapénem qui a une demi-vie de 4h permettant une administration quotidienne.  Elles sont utilisées par voie IV, et possède une excrétion rénale majoritaire.	
<b>Premier prélèvement après administration de la 1<sup>ère</sup> dose</b>	24h	

<b>Instants de prélèvement</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Résiduel : juste avant l'administration</li> <li>• Pic : fin de la perfusion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Résiduel : juste avant l'administration</li> <li>• Perfusion continue : une fois l'état d'équilibre atteint</li> </ul>
<b>Tube</b>	Héparinate de Lithium ou sec avec activateur de coagulation – sans gel séparateur	
<b>Conditions d'envoi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; à 6h : conservation à +4°C</li> <li>• &gt; à 6h : centrifuger, décanter et congeler à -20°C</li> </ul>	
<b>Facturation</b>	40.50€	

Tableau 44: Famille des Carbapénèmes

Ce tableau correspond aux caractéristiques pharmacocinétiques, aux conditions d'envoi et à la facturation d'autres antibiotiques.

	<b>Avibactam</b>	<b>Tazobactam</b>	<b>Daptomycine</b>	<b>Linézolide</b>	<b>Rifampicine</b>
<b>Mécanisme d'action</b>	L'avibactam et le tazobactam sont des inhibiteurs des bêta-lactamases. Ils ne possèdent pas d'activité antibiotique à proprement parler et sont utilisés en associations à d'autres antibiotiques pour potentialiser le spectre antibiotique.		La daptomycine est un lipopeptide cyclique naturel. Il se lie aux membranes bactériennes aboutissant à l'inhibition de la synthèse protéique	Le linézolide appartient à la classe des oxazolidinones. Il se fixe sur le ribosome bactérien empêchant la réplication de l'ADN	La rifampicine est un antibiotique de la classe des rifamycines, antituberculeux et antilépreux. Elle se fixe sur l'ARN polymérase et provoque une inhibition de la transcription et la formation de l'ARN bactérien.
<b>Pharmacocinétique</b>	Voie IV. Elimination urinaire	Voie IV. Métabolisé en un seul	Voie IV avec PK linéaire.	Voie IV et VO avec PK linéaire.	Voie VO. Forte pénétration tissulaire.

	sous forme inchangée.	métabolite actif. Elimination rénale	Elimination rénale sous forme inchangée.	Métabolisation hépatique avec excrétion urinaire sous formes de métabolites et inchangée	Puissant inducteur enzymatique avec métabolisme hépatique. Elimination principalement biliaire à 80% sous forme de métabolites.
<b>Premier prélèvement après administration de la 1<sup>ère</sup> dose</b>	24h		72h	48h	2h
<b>Instants de prélèvement</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Résiduel : juste avant l'administration</li> <li>• Perfusion continue : une fois l'état d'équilibre atteint</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Résiduel : juste avant l'administration</li> <li>• Pic : fin de la perfusion courte</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pic : fin de la perfusion courte ou 2h après la prise orale</li> </ul>
<b>Tube</b>	Héparinate de Lithium ou sec avec activateur de coagulation – sans gel séparateur				
<b>Conditions d'envoi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; à 4h : conservation à +4°C</li> <li>• &gt; à 4h : centrifuger, décanter et congeler à -20°C</li> </ul>				
<b>Facturation</b>	40.50€				

Tableau 45: Autres familles d'antibiotiques

Ce tableau correspond aux caractéristiques pharmacocinétiques, aux conditions d'envoi et à la facturation des Antifongiques azolés.

	Fluconazole	Isavuconazole	Itraconazole + métabolite	Posaconazole	Voriconazole
<b>Mécanisme d'action</b>	Les antifongiques azolés inhibent de façon sélective la 14 $\alpha$ -deméthylase, enzyme responsable de la conversion de lanostérol en ergostérol, le stérol principal de la				

	membrane cellulaire fongique. Le résultat de cette inhibition est l'altération de la membrane fongique.				
<b>Pharmacocinétique</b>	Demi-vie de 30h. Voie IV ou VO. Elimination rénale sous forme inchangée. PK linéaire	Demi-vie de 100h. Voie IV et VO. Métabolisme hépatique.	Demi vie de 25h. Voie VO uniquement. Métabolisme hépatique saturable par le cytochrome 3A4	Demi-vie de 30-48h. Voie IV ou VO. Elimination par voie biliaire sous forme inchangée majoritaire.	Demi-vie de 6-10h. Elimination par métabolisme hépatique avec une PK non linéaire saturable.
<b>Premier prélèvement après administration de la 1<sup>ère</sup> dose</b>	8 jours	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 jours sans dose de charge</li> <li>• 3 jours après dose de charge</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 6 jours après dose de charge</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 6 jours sans dose de charge</li> <li>• 3 jours après dose de charge</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 jours sans dose de charge</li> <li>• 2 jours après dose de charge</li> </ul>
<b>Instants de prélèvement</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Juste avant l'administration</li> <li>• 1h après la prise</li> <li>• 4h après la prise</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Résiduel : juste avant l'administration</li> <li>• Pic : fin de l'IV lente ou 2h après la prise orale (+prescription d'une résiduelle)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Résiduel : juste avant l'administration</li> <li>• Pic : 2h après la prise du sirop ou 4h après la prise des gélules (+prescript</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Résiduel : juste avant l'administration</li> <li>• Pic : fin de l'IV lente ou 3h après la prise du sirop ou 4h après la prise</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Résiduel : juste avant l'administration</li> <li>• Pic : fin de l'IV lente ou 2h après la prise orale (+prescription d'une</li> </ul>



			ion d'une résiduelle)	des comprimés (+prescription d'une résiduelle)	résiduelle)
<b>Tube</b>	Héparinate de Lithium ou sec avec activateur de coagulation – sans gel séparateur				
<b>Conditions d'envoi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; à 1 jour : conservation à +4°C</li> <li>• &gt; à 1 jour : centrifuger, décanter et congeler à -20°C</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; à 24h : +4°C</li> <li>• &gt; à 1 jour : centrifuger, décanter et congeler à -20°C</li> </ul>			
<b>Facturation</b>	40.50€	72.90€ (40.50 + 32.40 pour le dosage des métabolites)	40.50€		

Tableau 46: Famille des antifongiques azolés

Ce tableau correspond aux caractéristiques pharmacocinétiques, aux conditions d'envoi et à la facturation des Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI).

	<b>Abacavir</b>	<b>Emtricitabine</b>	<b>Lamivudine</b>	<b>Tenofovir Alafénamide</b>	<b>Ténofovir Disoproxil</b>	<b>Zidovudine</b>
<b>Mécanisme d'action</b>	Les INTI inhibent la transcriptase inverse, enzyme responsable de la synthèse d'ADN complémentaire à partir d'ARN viral soit en bloquant l'élongation de l'ADN viral soit par effet terminateur de chaîne. Les inhibiteurs nucléosidiques sont des prodrogues qui nécessitent une tri-phosphorylation cellulaire pour être					

	leur activité antirétrovirale, là ou les inhibiteurs nucléotidiques sont déjà liés à une molécule d'acide phosphorique.
<b>Pharmacocinétique</b>	Les INTI sont bien absorbés par VO (sauf le ténofovir alafénamide et disoproxil). Leur demi-vie plasmatique est relativement courte allant de 3h pour la lamivudine à 18h pour l'abacavir. Leur élimination est rénale à plus de 80%. Ils se prennent à raison d'une fois par jour.
<b>Premier prélèvement après administration de la 1<sup>ère</sup> dose</b>	15 jours à 1 mois plus tard
<b>Instants de prélèvement</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Résiduel : juste avant l'administration</li> <li>• Pic : 1h après la prise (sauf ténofovir alafénamide et ténofovir disoproxil)</li> </ul>
<b>Tube</b>	Héparinate de Lithium ou sec avec activateur de coagulation – sans gel séparateur
<b>Conditions d'envoi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; à 24h : +4°C</li> <li>• &gt; à 1j : centrifuger, décanter et congeler à -20°C</li> </ul>
<b>Facturation</b>	32.40€

Tableau 47: Famille des INTI

Ce tableau correspond aux caractéristiques pharmacocinétiques, aux conditions d'envoi et à la facturation des Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI).

	<b>Efavirenz</b>	<b>Etravirine</b>	<b>Nevirapine</b>	<b>Rilpivirine</b>
<b>Mécanisme d'action</b>	Les INNTI inhibent la transcriptase inverse en se fixant sur le site catalytique enzymatique. A la différence des INTI, ce ne sont pas des prodrogues et aucune activation préalable est nécessaire. Ces molécules sont inefficaces sur le VIH-2.			
<b>Pharmacocinétique</b>	Les INNTI possèdent une bonne biodisponibilité orale et une longue demi-vie plasmatique (entre 30h et 55h). Ils sont métabolisés par le foie notamment par le cytochrome CYP3A4 avec un risque d'interaction médicamenteuse avec d'autres molécules.			

<b>Premier prélèvement après administration de la 1<sup>ère</sup> dose</b>	15 jours à 1 mois plus tard
<b>Instants de prélèvement</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Résiduel : juste avant l'administration</li> <li>• Pic : 1h après la prise</li> </ul>
<b>Tube</b>	Héparinate de Lithium ou sec avec activateur de coagulation – sans gel séparateur
<b>Conditions d'envoi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; à 24h : +4°C</li> <li>• &gt; à 1j : centrifuger, décanter et congeler à -20°C</li> </ul>
<b>Facturation</b>	32.40€

Tableau 48: Famille des INNTI

Ce tableau correspond aux caractéristiques pharmacocinétiques, aux conditions d'envoi et à la facturation des Inhibiteurs de protéase (IP).

	<b>Amprénavir</b>	<b>Atazanavir</b>	<b>Darunavir</b>	<b>Indinavir</b>	<b>Lopinavir</b>	<b>Ritonavir</b>	<b>Saquinavir</b>	<b>Tipranavir</b>
<b>Mécanisme d'action</b>	Les IP agissent sur la fin du cycle de réplication virale. Ils se lient sur le site actif de la protéase du virus du VIH aboutissant à la formation de particules virales non infectieuses immatures. Le Ritonavir quant à lui est également potentialisateur pharmacocinétique de l'IP auquel il est associé.							
<b>Pharmacocinétique</b>	L'administration des IP s'effectue par voie orale. Ils possèdent un métabolisme hépatique avec une élimination fécale pour la majorité d'entre eux. Il existe un risque d'interaction médicamenteuse de par leur métabolisme par le CYP3A4.							
<b>Premier prélèvement après administration de la 1<sup>ère</sup> dose</b>	15 jours à 1 mois plus tard							
<b>Instants de prélèvement</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Résiduel : juste avant l'administration (tous les IP)</li> <li>• Pic : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Amprénavir, Atazanavir : 2h après la prise</li> <li>○ Darunavir, Ritonavir, Saquinavir, Tipranavir : 3h après la prise</li> </ul> </li> </ul>							

	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Indinavir : 1h après la prise</li> <li>○ Lopinavir : 5h après la prise</li> </ul>
<b>Tube</b>	Héparinate de Lithium ou sec avec activateur de coagulation – sans gel séparateur
<b>Conditions d’envoi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; à 24h : +4°C</li> <li>• &gt; à 1j : centrifuger, décanter et congeler à -20°C</li> </ul>
<b>Facturation</b>	32.40€

Tableau 49: Famille des IP

Ce tableau correspond aux caractéristiques pharmacocinétiques, aux conditions d’envoi et à la facturation des Inhibiteurs de l’intégrase (II).

	<b>Elvitégravir</b>	<b>Raltégravir</b>
<b>Mécanisme d’action</b>	Les II inhibent l’intégrase, qui est une enzyme nécessaire à l’insertion et le transfert de l’ADN viral vers le génome de la cellule hôte.	
<b>Pharmacocinétique</b>	L’elvitégravir n’existe qu’en association avec d’autres molécules. Il est principalement métabolisé par le CYP3A4 et son excrétion est majoritairement hépatobiliaire.	Demi-vie d’environ 9h. Il possède une élimination fécale à 51% et une élimination urinaire à 32%. Possède une PK très variable selon les médicaments concomitants et la prise de nourriture
<b>Premier prélèvement après administration de la 1<sup>ère</sup> dose</b>	15 jours à 1 mois plus tard	
<b>Instants de prélèvement</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Résiduel : juste avant l’administration</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Résiduel : juste avant l’administration</li> <li>• Pic : 3h après la prise</li> </ul>
<b>Tube</b>	Hépariné	
<b>Conditions d’envoi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; à 24h : +4°C</li> <li>• &gt; à 1 jour : centrifuger, décanter et congeler à -20°C</li> </ul>	

<b>Facturation</b>	32.40€
--------------------	--------

Tableau 50: Famille des II

Ce tableau correspond aux caractéristiques pharmacocinétiques, aux conditions d'envoi et à la facturation des Inhibiteurs du CCR5.

	<b>Maraviroc</b>
<b>Mécanisme d'action</b>	Le maraviroc est un antagoniste des co-récepteurs membranaires du VIH. Il inhibe de façon réversible et sélective le CCR5, un corécepteur du CD4, nécessaire pour l'entrée du VIH dans la cellule cible.
<b>Pharmacocinétique</b>	Demi-vie de 13h environ. Il présente une absorption variable. Son métabolisme est principalement hépatique avec le CYP3A4 et une élimination biliaire majoritaire. Il n'est ni inducteur ni inhibiteur du CYP3A4.
<b>Premier prélèvement après administration de la 1<sup>ère</sup> dose</b>	15 jours à 1 mois plus tard
<b>Instants de prélèvement</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Résiduel : juste avant l'administration</li> <li>• Pic : 2h après la prise</li> </ul>
<b>Tube</b>	Héparinate de Lithium ou sec avec activateur de coagulation – sans gel séparateur
<b>Conditions d'envoi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; à 24h : +4°C</li> <li>• &gt; à 1 jour : centrifuger, décanter et congeler à -20°C</li> </ul>
<b>Facturation</b>	32.40€

Tableau 51: Famille des inhibiteurs du CCR5

## Annexe 2

Ce tableau correspond aux nombres de demandes totales et extérieures pour le STP entre le mois de décembre 2022 et février 2023.

	Nombre de demandes reçues en décembre 2022	Nombre de demandes reçues en janvier 2023	Nombre de demandes reçues en février 2023
Total	600	615	543
Dont demandes extérieures (hors CHU)	99	105	82

*Tableau 52: Nombre de demandes totales et extérieures reçues par le CHU pour le STP des anti-infectieux entre décembre 2022 et février 2023*

**Medico-economic aspects of therapeutic monitoring of anti-infectives carried out at the Institut Fédératif de Biologie of the Toulouse University Hospital: opening up this activity to peripheral hospital centres in the Occitanie region**

---

**ABSTRACT :**

The Pharmacokinetics and Toxicology laboratory carries out the Therapeutic Drug Monitoring (TDM) of anti-infectives within the Toulouse University Hospital - Purpan. TDM aims to improve patient care by adjusting the dose of certain drugs via dosages of the patient's biological media in order to optimise treatment.

The objective of this medico-economic study of TDM is to evaluate whether the opening of this service to peripheral hospital centres in the Occitanie region allows for the recruitment of a dedicated biologist by financing only from requests external to the CHU.

The viability of this method of financing was evaluated by calculating the real cost of each assay by class of anti-infectives as well as the benefits realised based on a full year of data. The profit generated by each assay between its real and invoiced cost made it possible to determine the minimum number of monthly analyses to be carried out for this activity to be able to finance a biologist's post.

In conclusion, this method of financing based on requests from outside the CHU is viable. This first approach to TDM is planned to be extended to other types of pharmacological classes, in particular the TDM of psychotropic drugs.

---

**KEYWORDS :** Therapeutic drug monitoring / Medical Biology / Medico-economic study / Pharmacy

Aspects médico-économiques du suivi thérapeutique des anti-infectieux réalisé à l'Institut Fédératif de Biologie du CHU de Toulouse : ouverture de cette activité aux centres hospitaliers périphériques de la région Occitanie

---

**RESUME :**

Le laboratoire de Pharmacocinétique et de Toxicologie réalise le Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP) des anti-infectieux au sein du CHU de Toulouse – Purpan. Le STP vise à améliorer la prise en charge du patient en ajustant la dose de certains médicaments via des dosages des milieux biologiques du patient afin d'optimiser son traitement.

L'objectif de cette étude médico-économique du STP est d'évaluer si l'ouverture de ce service aux centres hospitaliers périphériques de la région Occitanie permet le recrutement d'un biologiste dédié par un financement émanant uniquement des demandes externes au CHU.

La viabilité de ce mode de financement a été évaluée en calculant le coût réel de chaque dosage par classe d'anti-infectieux ainsi que les bénéfices réalisés en se basant sur une année entière de données. Le bénéfice dégagé par chaque dosage entre son coût réel et facturé a permis de déterminer le nombre minimal d'analyses mensuelles à réaliser pour que cette activité puisse financer un poste de biologiste.

En conclusion, ce mode de financement basé sur les demandes extérieures au CHU est viable. Cette première approche du STP est prévue pour être étendue à d'autres types de classes pharmacologiques notamment le STP des psychotropes.

---

**DISCIPLINE administrative :** Sciences Pharmaceutiques

---

**MOTS-CLES :** Suivi Thérapeutique Pharmacologique / Biologie Médicale / Etude médico-économique / Pharmacie

---

**INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :**

Université Paul Sabatier – Toulouse III  
Faculté des Sciences Pharmaceutiques  
35, chemin des Maraîchers 31400 TOULOUSE

**Directrice de thèse :** Docteur Pascale DE RIOLS