HAL
open science

Préparations allergologiques pour intradermoréaction au CHU de Nancy. Détermination du coût direct lié à la fabrication par la pharmacie à usage intérieur

Vanessa Chum

To cite this version:

Vanessa Chum. Préparations allergologiques pour intradermoréaction au CHU de Nancy. Détermination du coût direct lié à la fabrication par la pharmacie à usage intérieur. Sciences pharmaceutiques. 2015. hal-01733734

HAL Id: hal-01733734

https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733734v1

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE DE LORRAINE
2015

FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

le 02 avril 2014, sur un sujet dédié à :

Préparations allergologiques pour intradermoréaction au CHU de Nancy Détermination du coût direct lié à la fabrication par la pharmacie à usage intérieur

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Vanessa Chum

née le 27/02/1990

Membres du Jury

Président : Mme BENSOUSSAN Danièle, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, CHU de Nancy

Juges : Mme MÉNÉTRÉ Sophie, Praticien Hospitalier, CHU de Nancy
Mme BARBAUD Annick, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, CHU de Nancy
Mme GÉRARD Françoise, Pharmacien d'officine, Nancy

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2014-2015

DOYEN
Francine PAULUS
Vice-Doyen
Béatrice FAIVRE
Directeur des Etudes
Virginie PICHON
Conseil de la Pédagogie
Président, Brigitte LEININGER-MULLER
Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier
Président, Béatrice DEMORE
Commission Prospective Facultaire
Président, Christophe GANTZER
Vice-Président, Jean-Louis MERLIN
Commission de la Recherche
Président, Raphaël DUVAL

Responsable de la filière Officine	Béatrice FAIVRE
Responsables de la filière Industrie	Isabelle LARTAUD, Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable de la filière Hôpital	Béatrice DEMORE
Responsable Pharma Plus ENSIC	Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable Pharma Plus ENSAIA	Raphaël DUVAL
Responsable de la Communication	Marie-Paule SAUDER
Responsable de la Cellule de Formation Continue et individuelle	Béatrice FAIVRE
Responsable de la Commission d'agrément des maîtres de stage	Béatrice FAIVRE
Responsables des échanges internationaux	Bertrand RIHN
Responsable ERASMUS	Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE
Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON
Max HENRY
Gérard SIEST
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY
Pierre DIXNEUF
Marie-Madeleine GALTEAU
Thérèse GIRARD
Michel JACQUE
Pierre LABRUDE
Lucien LALLOZ
Pierre LECTARD
Vincent LOPPINET
Marcel MIRJOLET
Maurice PIERFITTE
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT
Mariette BEAUD
Gérald CATAU
Jean-Claude CHEVIN
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Jean-Louis MONAL
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Christine PERDICAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ENSEIGNANTS	*Section CNU**	*Discipline d'enseignement*

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	*82*	*Thérapie cellulaire*
Chantal FINANCE	*82*	*Virologie, Immunologie*
Jean-Louis MERLIN	*82*	*Biologie cellulaire*
Alain NICOLAS	*80*	*Chimie analytique et Bromatologie*
Jean-Michel SIMON	*81*	*Economie de la santé, Législation pharmaceutique*

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	*87*	*Santé publique*
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	*86*	*Pharmacologie*
Raphaël DUVAL	*87*	*Microbiologie clinique*
Béatrice FAIVRE	*87*	*Biologie cellulaire, Hématologie*
Luc FERRARI	*86*	*Toxicologie*
Pascale FRIANT-MICHEL	*85*	*Mathématiques, Physique*
Christophe GANTZER	*87*	*Microbiologie*
Frédéric JORAND	*87*	*Eau, Santé, Environnement*
Isabelle LARTAUD	*86*	*Pharmacologie*
Dominique LAURAIN-MATTAR	*86*	*Pharmacognosie*
Brigitte LEININGER-MULLER	*87*	*Biochimie*
Pierre LEROY	*85*	*Chimie physique*
Philippe MAINCENT	*85*	*Pharmacie galénique*
Alain MARSURA	*32*	*Chimie organique*
Patrick MENU	*86*	*Physiologie*
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	*86*	*Chimie thérapeutique*
Bertrand RIHN	*87*	*Biochimie, Biologie moléculaire*

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	*81*	*Pharmacie clinique*
Julien PERRIN	*82*	*Hématologie biologique*
Marie SOCHA	*81*	*Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique*
Nathalie THILLY	*81*	*Santé publique*

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	*87*	*Parasitologie*
Xavier BELLANGER	*87*	*Parasitologie, Mycologie médicale*
Emmanuelle BENOIT	*86*	*Communication et Santé*
Isabelle BERTRAND	*87*	*Microbiologie*
Michel BOISBRUN	*86*	*Chimie thérapeutique*
François BONNEAUX	*86*	*Chimie thérapeutique*
Ariane BOUDIER	*85*	*Chimie Physique*
Cédric BOURA	*86*	*Physiologie*
Igor CLAROT	*85*	*Chimie analytique*
Joël COULON	*87*	*Biochimie*
Sébastien DADE	*85*	*Bio-informatique*
Dominique DECOLIN	*85*	*Chimie analytique*
Roudayna DIAB	*85*	*Pharmacie galénique*
Natacha DREUMONT	*87*	*Biochimie générale, Biochimie clinique*
Joël DUCOURNEAU	*85*	*Biophysique, Acoustique*

ENSEIGNANTS (suite)	*Section CNU**	*Discipline d'enseignement*
Florence DUMARCAY	*86*	*Chimie thérapeutique*
François DUPUIS	*86*	*Pharmacologie*
Adil FAIZ	*85*	*Biophysique, Acoustique*
Anthony GANDIN	*87*	*Mycologie, Botanique*
Caroline GAUCHER	*85/86*	*Chimie physique, Pharmacologie*
Stéphane GIBAUD	*86*	*Pharmacie clinique*
Thierry HUMBERT	*86*	*Chimie organique*
Olivier JOUBERT	*86*	*Toxicologie, Sécurité sanitaire*
Francine KEDZIEREWICZ	*85*	*Pharmacie galénique*
Alexandrine LAMBERT	*85*	*Informatique, Biostatistiques*
Julie LEONHARD	*86*	*Droit en Santé*
Faten MERHI-SOUSSI	*87*	*Hématologie*
Christophe MERLIN	*87*	*Microbiologie environnementale*
Maxime MOURER	*86*	*Chimie organique*
Coumba NDIAYE	*86*	*Epidémiologie et Santé publique*
Francine PAULUS	*85*	*Informatique*
Caroline PERRIN-SARRADO	*86*	*Pharmacologie*
Virginie PICHON	*85*	*Biophysique*
Sophie PINEL	*85*	*Informatique en Santé (e-santé)*
Anne SAPIN-MINET	*85*	*Pharmacie galénique*
Marie-Paule SAUDER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Rosella SPINA	*86*	*Pharmacognosie*
Gabriel TROCKLE	*86*	*Pharmacologie*
Mihayl VARBANOV	*87*	*Immuno-Virologie*
Marie-Noëlle VAULTIER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Emilie VELOT	*86*	*Physiologie-Physiopathologie humaines*
Mohamed ZAIOU	*87*	*Biochimie et Biologie moléculaire*
Colette ZINUTTI	*85*	*Pharmacie galénique*

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	*86*	*Sémiologie*

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	*11*	*Anglais*

** Disciplines du Conseil National des Universités :*

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

> **D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.**
>
> **D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.**
>
> **De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**

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

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

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

Je remercie sincèrement mon directeur de thèse,

Sophie Ménétré,

Praticien hospitalier, CHU de Nancy.

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la direction de cette thèse. Je suis reconnaissante de votre présence, de votre confiance et votre soutien durant l'étude et la rédaction.

Je tiens à remercier mon président du jury,

Danièle Bensoussan-Lejzerowicz,

Professeur des Universités et Praticien hospitalier, CHU de Nancy.

Je vous remercie d'accepter la présidence et la co-direction de cette thèse. Veuillez trouver dans ce travail la preuve de ma sincère reconnaissance.

J'exprime ma gratitude à mes juges,

Annick Barbaud,

Professeur des Universités et Praticien hospitalier, CHU de Nancy.

Je vous remercie d'avoir accepté de juger cette thèse et d'assister à la soutenance de ce travail. Je tiens à vous faire part de mon profond respect pour vos travaux et votre implication dans le domaine de l'allergie.

Françoise Gérard,

Pharmacien, Nancy

Mes remercîments s'adressent à mon ancien Maître de stage lors de ma sixième année d'étude. Je vous remercie chaleureusement d'avoir accepté de siéger dans ce jury.

À mon cher Papa,

Pour ta volonté et le rôle que tu as joué en tant que chef de famille. Merci de m'avoir permis de grandir sans jamais manquer de rien. C'est à mon tour de te rendre la pareille. J'espère que tu es fier de moi.

À ma chère Maman,

Pour ton courage et ton amour pour tes enfants. Je te suis extrêmement reconnaissante pour tout ce que tu as fait et je ne te remercierai jamais assez. Merci de m'avoir poussée et soutenue tout au long de ma vie.

À Valérie,

Ma petite sœur. Pour toutes les soirées à papoter dans nos lits et tous les bons moments passés en ta compagnie. On est loin l'une de l'autre mais je pense beaucoup à toi. Je suis tellement fière de la jeune femme que tu es devenue.

À Jérémy,

Mon petit frère. Pour tous les moments de joie et de rigolade partagés avec toi. Merci de me rendre le sourire quand je le perds. Je serai toujours là pour toi.

Toute la réussite de ce travail, c'est à vous quatre que je la dédie.

Merci à ma famille,

Mes oncles et tantes pour votre soutien et vos conseils avisés.

Mes cousins et cousines pour tout le bon temps passé avec vous. Une grande pensée à vos conjoints et vos enfants.

Om Monique, Bang Danit et Marie, que je considère comme ma famille.

Merci à toutes mes amies,

Pour l'amitié que nous avons noué.

Merci aux pharmacies Gérard et Voirin, et à la PUI de Brabois Enfants

Pour m'avoir si bien accueilli dans vos équipes.

Merci à Lauriane et Clément,

Avec qui « l'aventure allergo » a débuté.

Merci à vous tous, famille, amis, collègues d'être là aujourd'hui par la présence ou par la pensée et de m'avoir encouragée durant toutes ces années.

Et pour terminer, merci à Frédéric pour ta patience, ton soutien et ta présence à mes côtés.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES FIGURES 12

LISTE DES TABLEAUX 14

LISTE DES ABREVIATIONS 16

INTRODUCTION 18

PARTIE I : LES ALLERGIES MEDICAMENTEUSES 19

I. Introduction 19

II. Classifications des hypersensibilités et mécanismes 20

1. Classification de Gell et Coombs 20

2. Nomenclature révisée par l'Académie Européenne d'Allergologie et d'Immunologie Clinique (EAACI) 24

3. Mécanisme des hypersensibilités allergiques médiées par les IgE..... 26

A. Phase de sensibilisation 26

B. Phase effectrice 29

III. Epidémiologie 30

IV. Facteurs de risques 32

1. Facteurs de risques liés aux médicaments 33

2. Facteurs de risques liés au patient 34

V. Principales familles chimiques incriminées dans les réactions allergiques. 36

1. Bêta-lactamines 36

2. Produits de contraste iodés 40

3. Anesthésiques 42

4. Anti-inflammatoires 45

A. Corticoïdes 45

B. Anti-inflammatoires non stéroïdiens 47

5. Héparines 49

VI. Diagnostic des allergies médicamenteuses 50

1. Interrogatoire et évaluation clinique 51

2. Tests cutanés 52
A. Tests à lecture immédiate 54
B. Tests à lecture retardée 59
3. Autres tests 62
A. Test de provocation 62
B. Test in vitro 63
PARTIE II : ETUDE DU COUT DIRECT DES IDR PREPAREES A LA PHARMACIE DU CHU DE NANCY 67
I. Introduction 67
II. Contexte 67
1. Les locaux et équipements 68
2. Le personnel 69
3. Les médicaments et dispositifs médicaux 70
4. Le circuit de fabrication des IDR à la PUI 71
A. L'analyse de faisabilité 71
B. La réception et la validation de l'ordonnance 72
C. L'édition des fiches de fabrication et l'inscription à l'ordonnancier 72
D. La préparation des plateaux et du matériel nécessaire 74
E. La fabrication 74
F. Le contrôle et la libération des IDR 75
G. L'archivage et le bilan d'activité 75
III. Objectifs 76
IV. Matériels et méthodes 76
1. Définitions 76
2. Recueil des données 77
3. Détermination des coûts directs 77
A. Les matières premières et le matériel nécessaire 77
B. Le personnel 78

V. Résultats 79
1. Bilan d'activité 79
2. Familles chimiques les plus fabriquées à la PUI 82
A. Anti-infectieux 82
B. Produits de contraste 84
C. Anesthésiques 85
D. Anti-inflammatoires 87
E. Héparines 88
3. Coût direct de la fabrication des IDR 89
A. Coût de la main d'œuvre 89
B. Coût du matériel 94
C. Coût de la matière première 97
D. Calculs de coût avec des ordonnances-types 97
E. Coût direct total et répartition 106
VI. Discussions 108
CONCLUSION 110
RÉFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 111
ANNEXES 123

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Classification de Gell et Coombs 23
Figure 2 : Classification des hypersensibilités médicamenteuses, d'après (12) . 24
Figure 3 : Sous-populations des LT, d'après (21)..... 27
Figure 4 : Phase de sensibilisation de l'hypersensibilité allergique dépendante des IgE 28
Figure 5 : Phase effectrice de l'hypersensibilité allergique dépendante des IgE. 30
Figure 6 : Importance des LTreg dans l'allergie, d'après (8)..... 35
Figure 7 : Structure chimique des bêta-lactamines, remanié d'après (52)..... 36
Figure 8 : Formules semi-développées des molécules d'amoxicilline et de cefadroxil 39
Figure 9 : Structures chimiques des PCI, remanié d'après (66) 41
Figure 10 : Formule semi-développée de la molécule de suxamethonium 43
Figure 11 : Formule semi-développée de la molécule de procaïne..... 44
Figure 12 : Algorithme de la bonne utilisation des tests cutanés dans le diagnostic des hypersensibilités allergiques, d'après (106) 53
Figure 13 : Prick-tests, d'après (15) 56
Figure 14 : Intradermoréaction 58
Figure 15 : Patch-tests..... 60
Figure 16 : Nombre de préparations pour IDR réalisées par la PUI du CHU de Nancy de 2010 à 2014 79
Figure 17 : Bilan d'activité de la préparation des IDR par la PUI du CHU de Nancy de janvier à septembre 2014 80
Figure 18 : Répartition des familles chimiques par mois en 2014 81
Figure 19 : Récapitulatif du coût lié à la préparation des IDR – Bêta-lactamine 1 98
Figure 20 : Récapitulatif du coût lié à la préparation des IDR – Bêta-lactamine 2 99
Figure 21 : Récapitulatif du coût lié à la préparation des IDR – Produits de contraste iodés 100
Figure 22 : Récapitulatif du coût lié à la préparation des IDR – Anesthésiques généraux.....101

Figure 23 : Récapitulatif du coût lié à la préparation des IDR − Anesthésiques locaux.....102
Figure 24 : Récapitulatif du coût lié à la préparation des IDR − Corticoïdes.....103
Figure 25 : Récapitulatif du coût lié à la préparation des IDR − AINS 104
Figure 26 : Récapitulatif du coût lié à la préparation des IDR − Héparines 105

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Classification des effets indésirables des médicaments, d'après (2) 20
Tableau II : Classification des céphalosporines 38
Tableau III : Classification des PCI, d'après (63,64) 40
Tableau IV : Classification des anesthésiques locaux, d'après (83) 44
Tableau V : Nouvelle classification proposée des corticoïdes, d'après (86) 46
Tableau VI : Classification des AINS selon leurs structures chimiques, d'après (92) 48
Tableau VII : Classification des héparines et dérivés, d'après (94) 49
Tableau VIII : Score des réactions aux patch-tests, d'après (106) 60
Tableau IX : Répartition par familles chimiques des IDR fabriqués de janvier à septembre 2014 81
Tableau X : Nombre de séries d'IDR d'anti-infectieux de janvier à septembre 2014 82
Tableau XI : Nombre de séries de pénicillines et de céphalosporines réalisées de janvier à septembre 2014 83
Tableau XII : Nombre de séries de produits de contraste réalisées de janvier à septembre 2014 84
Tableau XIII : Nombre de séries d'anesthésiques réalisées de janvier à décembre 2014 86
Tableau XIV : Nombre de séries d'anti-inflammatoires réalisées de janvier à septembre 2014 87
Tableau XV : Nombre de séries d'héparines réalisées de janvier à septembre 2014 88
Tableau XVI : Temps nécessaire pour les étapes incompressibles de fabrication 90
Tableau XVII : Temps nécessaire pour les étapes dépendantes du nombre de séries à réaliser, temps rapporté à 1 plateau d'IDR 91
Tableau XVIII: Temps nécessaire pour les étapes dépendantes du nombre de dilutions 92
Tableau XIX : Temps nécessaire au contrôle et à la libération des préparations, rapporté à 1 plateau d'IDR 92
Tableau XX : Temps de fabrication des IDR pour le préparateur en pharmacie hospitalière PPH 93

Tableau XXI : Temps de contrôle et de libération des IDR pour le pharmacien hospitalier PH 93
Tableau XXII : Coûts horaires moyens du personnel en 2014..... 94
Tableau XXIII : Matériel nécessaire par série d'IDR 95
Tableau XXIV : Matériel nécessaire par dilution 95
Tableau XXV : Matériel nécessaire à l'installation de l'activité de fabrication..... 96
Tableau XXVI : Coûts directs de la fabrication des IDR - récapitulatif 106

LISTE DES ABREVIATIONS

ADCC : *antibody dependant cellular cytotoxicity*

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens

AL : anesthésiques locaux

BPP : Bonnes Pratiques de Préparation

CI : complexes immuns

CK : cytokines

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité

COX : cyclo-oxygénases

CPA : cellule présentatrice d'antigène

CPA : céphalosporines

DRESS : *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*

EAACI : *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*

ENDA : *European Network for Drug Allergy*

Fab : *fragment antigen binding*

Fc : fragment constant

FcεRI : récepteur membranaire à forte affinité aux IgE

HBPM : héparines de bas poids moléculaire

HNF : héparines non fractionnée

HS : hypersensibilité

HSA : hypersensibilité allergique

HSNA : hypersensibilité non allergique

HT : hors taxe

IDR : intradermoréactions

IL : interleukines

LB : lymphocyte B

LT : lymphocyte T

LTc : lymphocyte T cytotoxique

LTfh : lymphocyte T folliculaire

LTh : lymphocyte T helper

LTreg : lymphocyte T régulateur

NET : nécrolyse épidermique toxique

NK : *natural killer*

PCI : produits de contraste iodés

PH : pharmacien hospitalier

PNB : polynucléaire basophile

PNE : polynucléaire éosinophile

PNN : polynucléaire neutrophile

PPH : préparateur en pharmacie hospitalière

PPL : pénicilloyl-polylysine

PT : pricks-tests

PTM : patch-tests médicamenteux

PUI : pharmacie à usage intérieur

SJS : syndrome de Stevens-Johnson

TC : tests cutanés

TCR : *T cell receptor*

TIH : thrombopénie induite par héparine

ZAC : zone à atmosphère contrôlée

INTRODUCTION

Les allergies médicamenteuses peuvent représenter jusqu'à 15% des effets indésirables aux médicaments. Dans le cadre de la prise en charge de ces patients, les allergologues utilisent les tests cutanés afin de confirmer ou infirmer le diagnostic. Les tests disponibles sont les prick-tests, les intradermoréactions et les patch-tests médicamenteux. Ces tests sont utilisés en complément des interrogatoires, des examens cliniques et de divers tests biologiques.

Dans notre établissement, c'est la pharmacie qui prépare l'ensemble des tests pour le service d'allergologie. Ces préparations sont faites dans le respect des Bonnes Pratiques de Préparation, selon des procédures validées. Un pharmacien est responsable de l'activité, le personnel reçoit une formation spécifique, les locaux sont réservés, le matériel est qualifié, contrôlé et régulièrement entretenu.

L'objectif de ce travail est de déterminer le coût direct lié à la fabrication des intradermoréactions par la pharmacie.

Dans un premier temps, après un rappel sur les classifications des hypersensibilités médicamenteuses et les mécanismes, nous présenterons les allergies médicamenteuses avec des généralités sur les principales familles responsables et les tests utilisés pour leur diagnostic.

Dans un second temps, après avoir réalisé le bilan d'activité, nous déterminerons le coût direct de fabrication des IDR en analysant huit ordonnances-types prescrites au CHU de Nancy.

PARTIE I : LES ALLERGIES MEDICAMENTEUSES

I. Introduction

Les allergies font partie des effets indésirables des médicaments. L'Organisation Mondiale de la Santé donne la première définition des effets indésirables médicamenteux en 1969. Il s'agit d'« une réponse nocive et inattendue se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement de la maladie » (1).

Les auteurs Edwards et Aronson citent une première classification des effets indésirables créée par Rawlins et Thompson. Elle fait la distinction entre les effets indésirables dose-dépendants (type A) et dose-indépendants (type B)(2). Le type A est identique pour chaque individu et prévisible car lié aux propriétés pharmacologiques de la molécule. Par exemple, des effets indésirables de type anti-cholinergiques sont retrouvés chez un patient traité avec un antidépresseur tricyclique. Le type B dose-indépendant est quant à lui imprévisible et plus rare car il est indépendant des propriétés pharmacologiques (2). Les effets de type B représentent 20-25% de tous les effets indésirables (3). Ils regroupent l'intolérance médicamenteuse, les allergies médicamenteuses et les pseudo-allergies médicamenteuses (4). Le plus souvent, ils sont inconnus lors de la mise sur le marché du médicament.

Cette classification a été depuis remaniée et comporte aujourd'hui 6 types (de A à F) afin d'inclure d'autres mécanismes de réactions (Tableau I) (2,5).

Tableau I : Classification des effets indésirables des médicaments, d'après (2)

Type de réaction	Caractéristiques	Exemples
A : Dose-dépendant	- Fréquent - En relation avec l'action pharmacologique de la molécule - Prévisible	Effets toxiques Effets indésirables
B : Dose-indépendant	- Rare - Non prévisible	Réactions immunologiques
C : Dose et temps dépendant	- Rare - Notion de dose cumulée	Suppression de l'axe hypothalo-hypophysaire par traitement sous corticoïdes
D : Temps-dépendant	- Rare - Souvent en relation avec la dose utilisée - Apparition des symptômes retardés, en fin d'utilisation du médicament	Tératogénicité Dyskinésies tardives
E : Après arrêt du traitement	- Rare	Syndrome de sevrage des opiacés (dépendance)
F : Échec inexpliqué du traitement	- Fréquents - En relation avec la dose - Souvent dues aux interactions médicamenteuses	Dosage inadéquat de la contraception orale avec des médicaments inducteurs enzymatiques

II. Classifications des hypersensibilités et mécanismes

1. Classification de Gell et Coombs

En 1968, Gell et Coombs instauraient la classification des hypersensibilités (HS). Elle deviendra par la suite la classification de référence. Les HS sont réparties en quatre types distincts (Figure 1).

L'hypersensibilité de type I, nommée « hypersensibilité immédiate » ou « anaphylaxie ». Elle est médiée par les IgE spécifiques qui reconnaissent l'allergène. Le complexe IgE-allergène se fixe aux mastocytes, ce qui provoque la libération de médiateurs vaso-actifs. Les signes cliniques varient selon l'allergène et le tissu impliqué. L'allergie est locale ou systémique. Localement, les signes cliniques les plus retrouvés sont l'urticaire, un angio-œdème, un écoulement nasal ou une bronchoconstriction. Concernant l'allergie systémique, les manifestations cliniques les plus communes sont le rash, les troubles digestifs ou le choc anaphylactique avec détresse respiratoire et/ou troubles cardiaques. La réaction se développe rapidement après l'ingestion du médicament (dans les quelques minutes à quelques heures) (6–8).

L'hypersensibilité de type II ou « cytotoxique». La réaction est médiée par les IgG ou le complément. Dans le cas des réactions de type II induits par un médicament, celui-ci se fixe à une cellule sanguine et forme un complexe antigénique à sa surface. Ainsi, des anticorps sont produits contre lui mais également contre la cellule elle-même (9). Il existe trois mécanismes de destruction de la cellule. Le phénomène d'ADCC (*Antibody Dependant Cellular Cytotoxicity* ou Cytotoxicité Cellulaire Dépendante des Anticorps) met en jeu les cellules cytotoxiques. La cellule cible, couverte d'IgG dirigées contre les déterminants antigéniques, est reconnue par les fragments constants (Fc) et détruite par un processus non phagocytaire par les lymphocytes *Natural Killer* (NK), les monocytes, les polynucléaires neutrophiles (PNN) ou éosinophiles (PNE). La cellule recouverte d'anticorps peut également être détruite par phagocytose. Ce recouvrement par les anticorps pour permettre ce processus est appelé opsonisation. Les cellules phagocytaires sont les macrophages et les PNN. La fixation des anticorps peut aussi activer la voie classique du complément à sa surface. Elle favorise la fixation des macrophages et PNN permettant la phagocytose de la cellule. Elle peut également se poursuivre jusqu'au complexe d'attaque membranaire, provoquant la lyse osmotique de la cellule. Ce phénomène s'appelle la Cytotoxicité Dépendante du Complément (CDC) (8–10).

Les manifestations cliniques les plus observées sont les agranulocytoses, les thrombopénies et les anémies hémolytiques immuno-allergiques. Les symptômes apparaissent dans un délai un peu plus important que pour l'hypersensibilité de type I. Ces réactions sont graves et peuvent mettre en jeu le pronostic vital du

patient. Les héparines et la vancomycine peuvent induire ce genre de réaction (4,6,7).

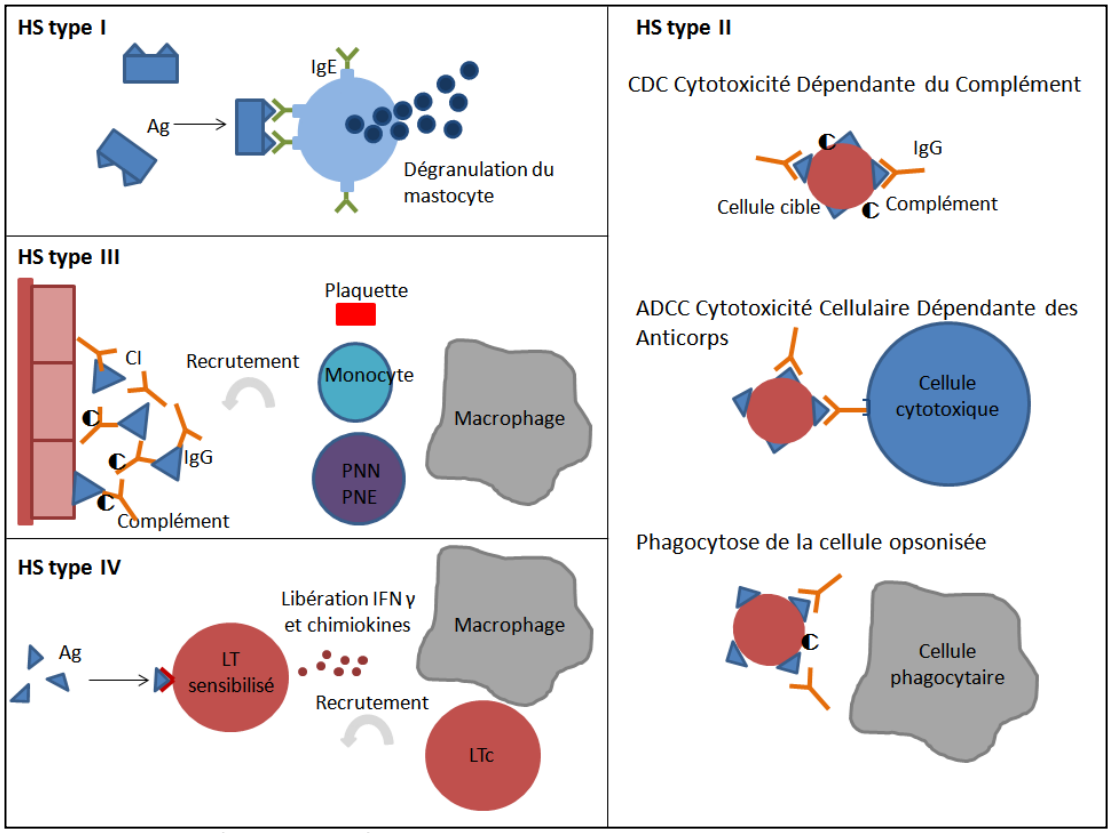
L'hypersensibilité de type III ou « hypersensibilité semi-retardée ». La réaction est médiée par les complexes immuns (CI), qui sont des complexes antigènes-anticorps. Ils précipitent à la surface des cellules ou des tissus provoquant des dommages. Lorsque l'antigène est présent en excès dans le milieu, les CI se déposent sur l'endothélium des vaisseaux, les articulations et les reins. Ils peuvent stimuler les macrophages et induire la libération de cytokines (CK) pro-inflammatoires. Ils peuvent également activer le complément ce qui permet de recruter d'autres cellules sur le lieu de l'inflammation grâce aux C5a et C3a telles que (8,9) :

- Les PNN et les monocytes, qui dans l'incapacité de phagocyter les CI, libèrent le contenu de leurs granules (enzymes protéolytiques),
- Les mastocytes, qui une fois activés libèrent le contenu granulaire (histamine, puis des dérivés néoformés et des CK),
- Les plaquettes, conduisant à une agrégation plaquettaire et à la libération d'amines vasoactives pouvant induire localement des microthrombus.

Les symptômes peuvent être la fièvre, le rash cutané, l'urticaire, des arthralgies, et apparaissent en 1 à 3 semaines après introduction de l'allergène. Par exemple, les pénicillines peuvent être à l'origine d'hypersensibilité de type III (4,6,7).

L'hypersensibilité de type IV ou « hypersensibilité retardée » ne met pas en jeu les immunoglobulines comme les types précédents, mais les lymphocytes T (LT). La médiation est donc cellulaire. La première phase, dite phase de sensibilisation, débute par la reconnaissance d'un antigène par une cellule présentatrice d'antigène (CPA), souvent une cellule dendritique. Elle associe un peptide issu de la digestion de l'antigène à des molécules du complexe majeur d' d'histocompatibilité (CMH) et se dirige vers le nœud lymphatique proximal pour le présenter à un LT naïf et générer une réponse adaptative de type Th1. Les LT effecteurs formés sont les lymphocytes cytotoxiques (LTc), lymphocytes helpers (LTh) et lymphocytes mémoires. Au deuxième contact avec l'antigène, plusieurs cellules sont capables de présenter l'antigène grâce aux molécules du CMH (macrophages, mastocytes, kératinocytes, cellules endothéliales). Leur activation conduit au recrutement des effecteurs formés pendant la phase de sensibilisation

grâce aux CK (surtout l'IFN-γ) et chimiokines. Les LTc détruisent les cellules présentant l'antigène conformationnel et les LTh entretiennent l'inflammation. Les macrophages sont également attirés sur le site, entrainant une réaction inflammatoire locale. Le recrutement de ces cellules prend 24 à 48h. Les manifestations rencontrées sont de type cutané (érythème, œdème, prurit) et apparaissent en 2 à 4 jours (6–8).



HS : hypersensibilité – Ag : antigène – CI : complexe immun – LT : lymphocyte T – LTc : lymphocyte T cytotoxique – C : complément

Figure 1 : Classification de Gell et Coombs

Cette classification a bien évolué depuis 1968. De nouveaux concepts ont été créés. Par exemple, une sub-division des hypersensibilités de type IV en sous-classes de IVa à IVd permet de différencier le(s) type(s) de LTh intervenant(s). Ils diffèrent selon les CK qu'ils produisent et conduisent à l'implication de différentes cellules dans la réaction immunitaire. Les LTh de type 1 (LTh1), activent les macrophages et stimulent l'inflammation, alors que les LTh de type 2 (LTh2) coopèrent avec les cellules B et désactivent la réaction des macrophages

(11). La classification de Gell et Coombs accorde beaucoup d'importance à la distinction entre les mécanismes à médiation cellulaire et à médiation humorale. Un médicament peut induire un ensemble de manifestations résultant de plusieurs mécanismes. Par exemple, les pénicillines peuvent induire les quatre types de réaction d'HS. Certaines réactions d'HS aux médicaments intègrent parfaitement une des classes mais d'autres ne rentrent pas précisément dans l'une d'entre elles. C'est ainsi qu'une nouvelle classification a vu le jour.

2. Nomenclature révisée par l'Académie Européenne d'Allergologie et d'Immunologie Clinique (EAACI)

Johansson and al. introduisent en 2001 une nouvelle classification des mécanismes (12). Ils définissent le terme d'« hypersensibilité » qui est utilisé comme un « parapluie » (Figure 2).

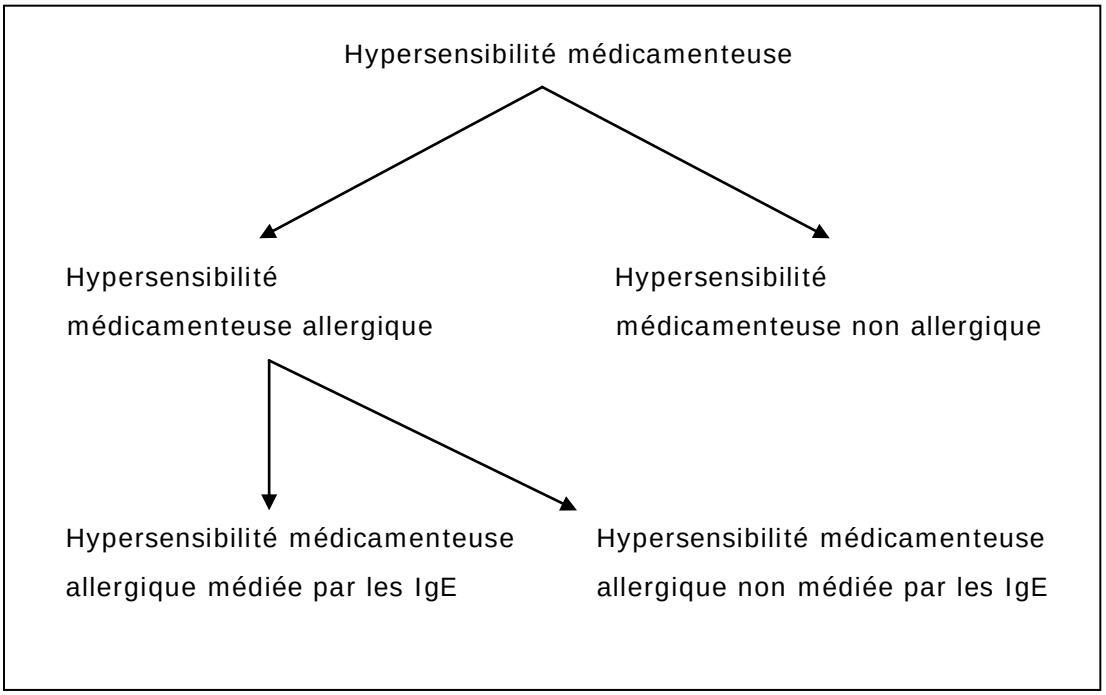


Figure 2 : Classification des hypersensibilités médicamenteuses, d'après (12)

L'hypersensibilité correspond aux « symptômes reproductibles provoqués par l'exposition à un stimulus défini à doses tolérées par les individus normaux ». Elle est divisée en deux catégories :

- L'hypersensibilité allergique (HSA) dont le mécanisme met en jeu le système immunitaire. Il s'agit de l'allergie.

- L'hypersensibilité non-allergique (HSNA) lorsque le lien avec le système immunitaire n'est pas avéré. C'est le cas de certains médicaments comme la codéine, les produits de contraste iodés et les dérivés morphiniques, qui peuvent provoquer une libération non spécifique d'histamine et induire des symptômes ressemblants à ceux d'une réaction allergique (13).

L'allergie correspond à une « réaction d'hypersensibilité initiée par des mécanismes immunologiques ». Les scientifiques associent le terme *allergie* aux adjectifs « immédiat » ou « retardé » afin d'indiquer le mécanisme probable, respectivement grâce aux IgE et LT, et distinguent les allergies médiées par les IgE des autres (IgG, complexe immuns, LT, PNN) (12). Dans ce document, lorsque nous utiliserons les termes « allergie médicamenteuse », ceux-ci regrouperont toutes les HSA.

Les scientifiques ont également repris la définition de deux termes importants :

L'atopie est « la tendance familiale ou personnelle à produire des IgE en réponse à de faibles doses d'antigènes et de développer des symptômes typiques tels que l'asthme, la rhino-conjonctivite ou la dermatite ».

L'anaphylaxie est « une réaction d'hypersensibilisation systémique ou généralisée sévère et mettant en danger la vie du patient ». Les critères diagnostiques ont été publiés par la *World Allergy Organization* en 2011. Les signes cliniques principalement retrouvés sont l'apparition rapide de lésions cutanées et/ou muqueuses de type urticaire, œdèmes, démangeaisons, associés à des symptômes respiratoires comme un bronchospasme, une diminution de la pression artérielle ou des symptômes gastriques (14). L'anaphylaxie peut être dépendante ou non des IgE. Les réactions sont classées en 4 grades selon la sévérité (15).

Puisque la nouvelle classification des hypersensibilités médicamenteuses allergiques distingue le mécanisme médié par les IgE des autres, nous développerons plus précisément celui-ci.

3. Mécanisme des hypersensibilités allergiques médiées par les IgE

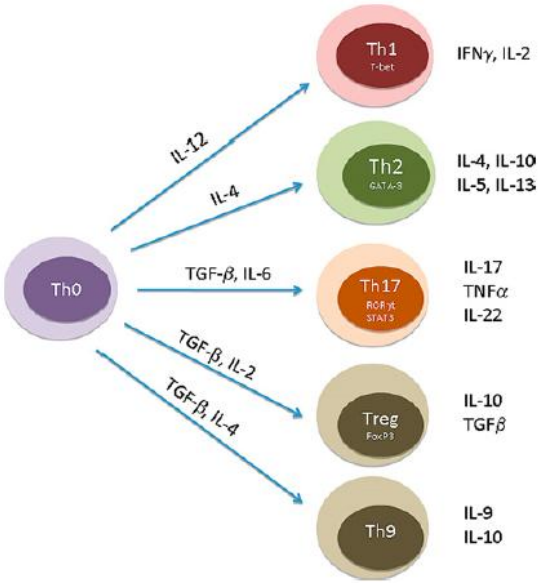
Dans ce processus, nous distinguons deux phases. D'abord une phase de sensibilisation avec un premier contact avec l'allergène, qui est asymptomatique. Ensuite, une phase effectrice qui correspond au second contact. Celui-ci induit des manifestations cliniques (8).

A. Phase de sensibilisation

La phase de sensibilisation correspond au premier contact avec l'antigène. Les CPA sont présentes dans les « tissus frontières » au niveau des épithéliums muqueux (bouche, œsophage) et de la peau (10). Dans leur forme immature, elles capturent les antigènes, les digèrent et migrent vers les ganglions lymphatiques en achevant leur maturation. L'étape de digestion, appelée *processing,* n'est pas obligatoire. Les CPA matures ont pour fonction la présentation de peptides issus de la dégradation de l'antigène. Elles associent à un peptide à une molécule du CMH de classe II exprimée à leur surface pour le présenter au récepteur T ou *T Cell Receptor* (TCR) des LT naïfs spécifiques (10,16). Après cette présentation antigénique, les LT naïfs s'activent, deviennent matures, prolifèrent et se différencient (17,18).

Le LT naïf peut se différencier en plusieurs LT effecteurs : LTh, LT régulateur (LTreg) ou LT folliculaire (LTfh), non représenté sur la figure 3. Leur différenciation dépend de l'environnement cytokinique auquel ils sont exposés. Les types LTh1 et LTh2 ne sont jamais produits l'un sans l'autre, mais la prédominance d'un type de cellule caractérise la réponse. Globalement, les Th1 réalisent une moindre coopération avec les LB. Ils favorisent les réponses immunitaires médiées par les cellules (LT, NK et macrophages) et orientent vers

la production d'IgG. La réponse Th2, favorise les réactions immunitaires humorales et la production d'IgE. Dans le cas des allergies, le profil est orienté vers le type Th2 (16,19,20).

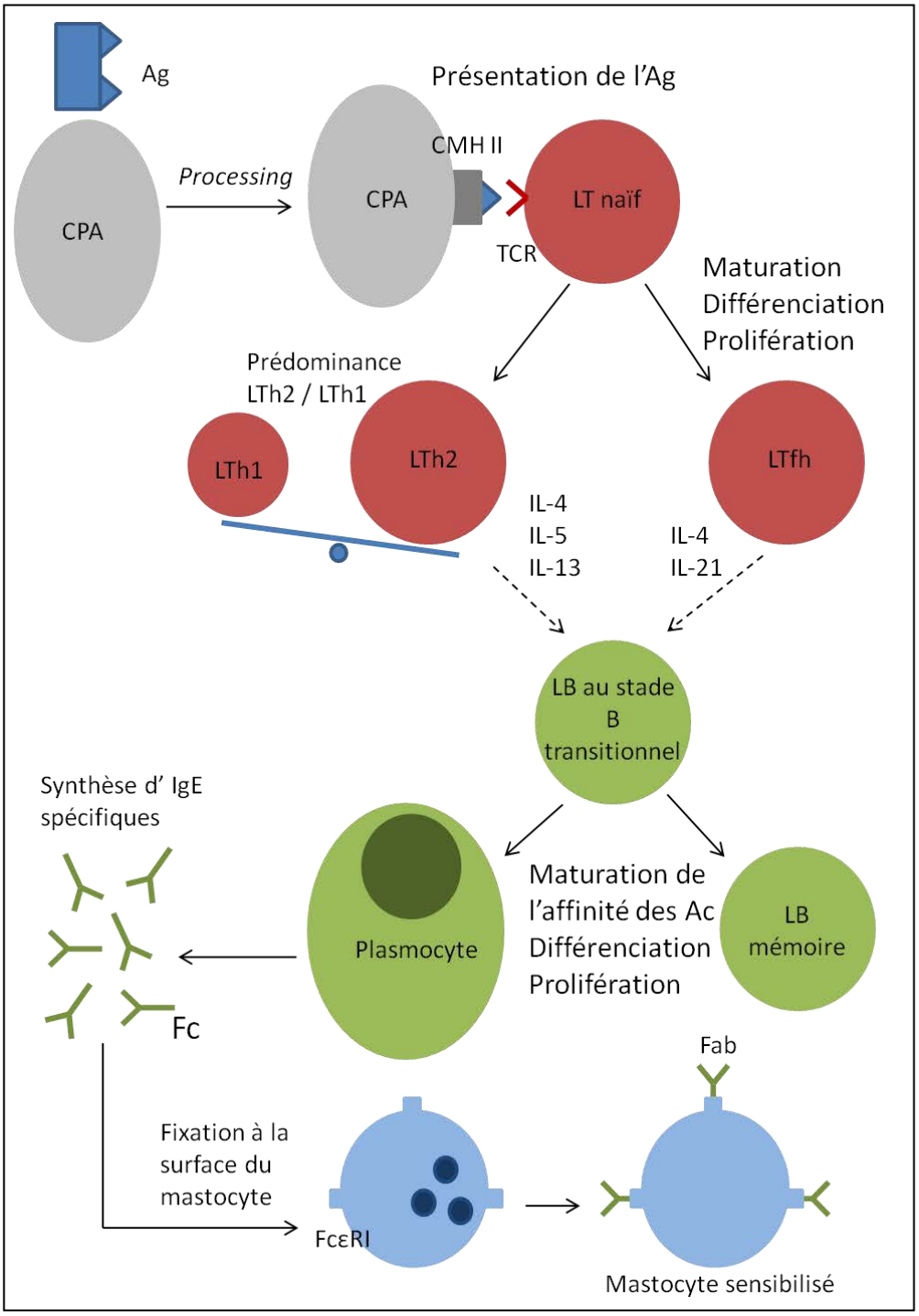


IL : interleukines

Figure 3 : Sous-populations des LT, d'après (21)

Les LTh2 et LTfh soutiennent la différenciation et la maturation des lymphocytes B (LB) au stade B transitionnel grâce à leur interleukines, IL (IL-4, IL-5 et IL-13 pour le LTh2 et IL-4 et IL-21 pour les LTfh) (8,10,18). Les LB transitionnels se différencient en LB mémoires ou en plasmocytes qui produisent des IgE spécifiques de l'allergène. L'orientation de la sécrétion d'Ig vers la production d'IgE est appelée « commutation de classes » et résulte de l'environnement particulier en cytokines avec prédominance des interleukines produites par les Th2 (10). Les IgE produites circulent dans le sang ou dans les tissus à l'état libre. Elles peuvent se fixer aux mastocytes, *via* leur Fc sur le récepteur membranaire à forte affinité pour les IgE, nommé FcεRI. La partie variable ou *fragment antigen binding* (Fab) est laissée libre pour la reconnaissance de l'allergène spécifique qui lui correspond (18). Les IgE se fixent également sur les granulocytes éosinophiles et les basophiles. Toutes les cellules ne sont pas activées par cette fixation mais seulement sensibilisées. Les IgE fixées à la surface des cellules persistent pendant plusieurs mois alors qu'elles disparaissent rapidement du sang (la demi-vie est 2-3 jours) (8).

Cette phase de sensibilisation peut se réaliser en quelques semaines mais aussi en quelques années après le contact avec l'allergène (18) (Figure 4).



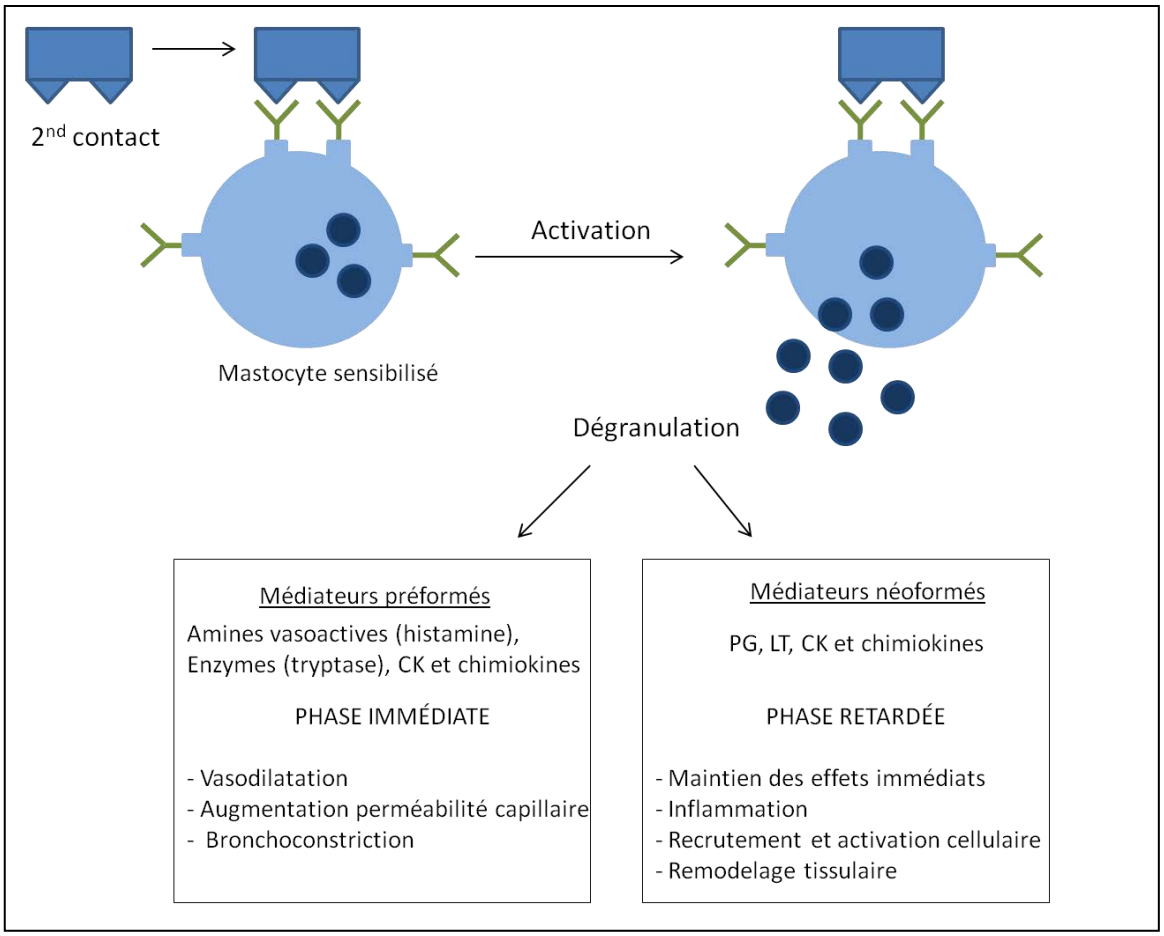
Ag : antigène – CPA : cellule présentatrice d'antigène – CMHII : molécule du complexe d'histocompatibilité de type II – LT : lymphocyte – TCR : *T cell receptor* – IL : interleukines – LB : lymphocyte B – Ac : Anticorps – Fc : fragment constant – FcεRI : récepteur membranaire à forte affinité aux IgE – Fab : *fragment antigen binding*

Figure 4 : Phase de sensibilisation de l'hypersensibilité allergique dépendante des IgE

B. Phase effectrice

Le mastocyte a un rôle important lors de la phase effectrice de l'allergie. Elle se déroule en deux phases, une phase immédiate et une phase retardée (Figure 5). Lors de la 2ème rencontre entre l'organisme et l'allergène, celui-ci se lie avec l'IgE spécifique à la surface des mastocytes. L'activation du mastocyte n'est efficace que s'il y a un pontage entre au moins deux IgE adjacentes, l'allergène doit être multivalent. Elle conduit à un signal permettant la migration et l'exocytose brutale et massive du contenu des granules sécrétoires appelées aussi lysosomes sécrétoires. Ils sont très gros, de diamètre compris entre 500 nm et 1 µm. De nombreux médiateurs préformés vasoactifs tels que l'histamine, des enzymes lysosomales, des protéases dont la tryptase et CK pro-inflammatoires (comme le TNFα) sont ainsi libérés. Ils provoquent des effets immédiats comme une vasodilatation et l'augmentation de la perméabilité capillaire provoquant une urticaire ou des œdèmes. Le phénomène de bronchoconstriction est aussi observable. La dégranulation du mastocyte peut se réaliser en une seule fois ou en plusieurs épisodes séparés par un temps de régénération des granules de 72 h (18,22).

La phase tardive se manifeste dans les 4 à 24 h qui suivent, suite à la libération de médiateurs néoformés (8). Parmi eux, les prostaglandines D2 et leucotriènes B4 et C4, synthétisés à partir de l'acide arachidonique, permettent l'attraction leucocytaire sur le site. D'autres médiateurs comme l'IL-1, IL-6 ou TNFα participent à l'installation d'une réaction inflammatoire chronique. Le GM-CSF, facteur de croissance des cellules myéloïdes (monocyte, macrophages) permet leur maturation. L'IL-5 favorise le recrutement et l'activation des PNE. Toutes ces CK et chimiokines vont entraîner l'attraction et l'activation de partenaires cellulaires (PNE, PNN, macrophages), aboutissant en quelques heures à la réaction retardée. Ils participent à l'installation d'une réaction inflammatoire chronique, avec un remodelage tissulaire possible (16,18).



CK : cytokines – PG : prostaglandines – LT : leucotriènes

Figure 5 : Phase effectrice de l'hypersensibilité allergique dépendante des IgE

La phase effectrice de l'hypersensibilité immédiate dépendante des IgE est surtout l'apanage des mastocytes, mais dans certains cas, les PNB sont capables de prendre leur rôle. Ils disposent aussi de granules au contenu riche en histamine et partagent avec les mastocytes le récepteur FcεRI (8,18).

III. Epidémiologie

La véritable incidence des hypersensibilités aux médicaments dont les allergies, n'est pas réellement connue. Elle est difficile à obtenir du fait de la difficulté sur la précision de la définition, de l'identification des réactions et du peu d'études sur les différentes populations (23). Les allergies médicamenteuses n'étant pas prévisibles, elles ne peuvent pas être étudiées ni détectées lors des essais

cliniques pendant la phase de développement du médicament. Les données estimées révèlent que les allergies médicamenteuses représentent 5 à 15% des effets secondaires aux médicaments (24). En 2006, des scientifiques australiens ont répertorié et classé les effets secondaires aux médicaments retrouvés chez 852 patients. Les allergies représentent 11% des effets secondaires aux médicaments. Elles se situent derrière les effets indésirables connus et les hypersensibilités non allergiques mais devant les surdosages et les interactions médicamenteuses (25).

Les allergies médicamenteuses toucheraient plus de 7% de la population générale (26,27). Dans la population pédiatrique, les scientifiques estiment que 5 à 12% des enfants développent une réaction d'hypersensibilité aux médicaments, mais seulement 4 à 15% d'entre eux sont réellement allergiques (28,29). Les allergies médicamenteuses seraient responsables de 3% des hospitalisations en moyenne (27,30).

Concernant les classes médicamenteuses induisant des réactions, en 2007, les anti-infectieux sont les plus souvent impliqués (40 à 50% des cas), en particulier les bêta-lactamines, puis les antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens (entre 15 et 20%). Ensuite, viennent les produits de contraste (6%) et d'autres médicaments (31). De nos jours, les classes médicamenteuses restent les mêmes, mais la répartition varie selon les études et les pays. En 2011, un service d'allergologie en Espagne a étudié les classes responsables d'allergies médicamenteuses. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) représentaient 43%. En deuxième position, les bêta-lactamines avec 26%, puis les produits de contraste iodés (PCI) avec 8%, les anticancéreux 4%, médicaments topiques 6% et les autres médicaments 12% (32). Une autre étude hospitalière datant de 2012 a analysé 505 admissions pour un diagnostic d'allergie médicamenteuse. Les médicaments les plus impliqués ont été les antibiotiques (38%), les AINS (28%), les produits de contraste iodés (19%) et les autres médicaments (15%) (33).

Concernant la mortalité due aux allergies médicamenteuses, il est difficile d'avoir des données précises. Une étude, réalisée en 2002 par un hôpital finlandais, a étudié les cas de décès pendant 1 an. Environ 5 % d'entre eux avaient un lien avec les médicaments (34). Une seconde étude a analysé les admissions à

l'hôpital pendant 2 ans. Sur 90 910 admissions, 210 étaient dues à des allergies aux médicaments et les scientifiques ont estimé la mortalité attribuable aux allergies à 0,09 pour 1000 admissions à l'hôpital (35). Plus récemment, un hôpital suisse a étudié les causes de décès de ses patients pendant un an. Plus de 3% d'entre eux sont suspectés d'être les suites d'un effet indésirable médicamenteux. Ces décès ont été classés selon le type d'effet et le type B (indépendant de la dose) représentait 21% (36). L'anaphylaxie est l'une des réactions d'hypersensibilité à un médicament pouvant être mortelle. Une étude s'est penchée sur 16 157 cas d'effets secondaires à un médicament, 6% d'entre eux ont été des chocs anaphylactiques. 3% des patients ayant subi ce choc sont décédés (37). Une étude a déterminé que les médicaments étaient la plus grande cause d'anaphylaxie (31%) devant les aliments et les piqûres d'insectes (38).

Le choc anaphylactique n'est pas la seule réaction allergique à un médicament pouvant être mortelle. Des atteintes cutanées sévères peuvent également être une cause de décès. Par exemple, la nécrolyse épidermique toxique (NET), classée en syndrome de Stevens-Johnson[1] (SJS) et syndrome de Lyell[2], est due aux médicaments dans les deux tiers des cas (39). Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et manifestations systémiques (DRESS, *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) peut également être à l'origine de décès par allergie médicamenteuse (30).

IV. Facteurs de risques

Certains facteurs de risques semblent influencer le risque de survenue d'une réaction allergique aux médicaments. Le risque augmenterait suivant des facteurs liés au traitement et des paramètres liés au patient lui-même.

---

[1] si l'atteinte concerne moins de 10 % de la surface corporelle
[2] si l'atteinte concerne 30% de la surface corporelle ou plus

1. Facteurs de risques liés aux médicaments

Une molécule est immunogène lorsqu'elle stimule le système immunitaire. Un médicament introduit dans un organisme peut induire une réponse immunitaire de différentes façons. La molécule chimique peut être immunogène directement, sans apprêtement ni métabolisation si elle a un poids moléculaire élevé, supérieur à 1 000 daltons. C'est le cas par exemple de l'insuline. Dans la plupart des cas, le poids moléculaire est inférieur à 1 000 daltons et la molécule n'est pas immunogène à l'état natif. Elle nécessite un apprêtement sur une protéine porteuse pour induire une réponse immunitaire spécifique. Elle peut se fixer directement sur les protéines ou subir une métabolisation avant. C'est souvent au cours du métabolisme que les composés intermédiaires, appelés métabolites réactifs, sont capables de se fixer sur les protéines (17,40,41). Ainsi, le complexe antigénique peut être reconnu par une CPA et induire une réponse immunitaire.

Depuis quelques années, les scientifiques ont présenté une nouvelle hypothèse. Une liaison covalente entre les molécules du CMH et le complexe immunogène n'est pas forcément nécessaire pour obtenir une réponse immune. En effet, certaines molécules semblent être immunostimulantes sans métabolisation, ni apprêtement en activant les lymphocytes T par fixation non covalente sur molécules du CMH de la CPA. Ce mécanisme semblerait être celui de certaines hypersensibilités à la lidocaine ou au sulfamethoxazole par exemple (42).

Les modalités d'administration du médicament peuvent également influencer sur le risque de survenues d'allergies médicamenteuses. Les administrations parentérales (voie intramusculaire et intraveineuse) et par voie topique cutanée sensibilisent plus qu'une administration par voie orale. Des administrations récurrentes, fréquentes et prolongées sont plus sensibilisantes qu'une dose isolée élevée ou qu'une administration continue (3,27,43,44).

2. Facteurs de risques liés au patient

Certaines études évoquent l'implication de facteurs propres au patient dans le développement de réaction allergique à un médicament. Les auteurs de plusieurs publications affirment que les jeunes adultes (20−49 ans) ont plus de risques de développer une allergie médicamenteuse que les enfants ou les personnes âgées. La prévalence des allergies médicamenteuses semble plus élevée pour les femmes que les hommes (65−70 % pour les femmes contre 30−35 % pour les hommes) (5,17,27,43).

L'appartenance à un groupe ethnique peut également jouer un rôle dans la prévalence des allergies à certaines familles de médicaments. Cette susceptibilité semble être la conséquence du polymorphisme génétique des individus, jouant sur le métabolisme des médicaments ou sur la réponse immunitaire. De récentes études ont démontré le lien entre les typages HLA de différentes ethnies et la survenue de différentes réactions d'hypersensibilité retardées à certains médicaments (3,5,24,30,45). L'atopie semble influencer la survenue des allergies à certains médicaments, comme les AINS. 20 à 30 % de la population estimée présente un terrain atopique (13,46).

Un terrain particulier comme une infection ou une pathologie déjà installée peut être lié à une réaction allergique à un médicament (3,30,43). Les scientifiques ont remarqué des réactivations fréquentes de virus comme celui de l'herpès (HHV-6), le cytomégalovirus (CMV) et le virus Epstein-Barr (EBV) observées quelques semaines après le début d'un DRESS syndrome en mettant en évidence des anticorps dirigés contre eux et une augmentation des LTCD8+ circulants. Les réactivations s'accompagnent parfois d'une exacerbation de l'hépatite observée alors que l'administration du médicament incriminé a été arrêtée. Des études sont en cours afin de déterminer le rôle de ces virus dans cette pathologie (47,48). Les réactions cutanées aux médicaments sont plus fréquentes chez les patients atteints du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (49).

Les scientifiques ont également observé l'absence de certaines CK, comme l'IL-10 et TGF-β chez certains individus allergiques. Elles sont sécrétées par les LTreg, qui jouent un rôle important dans le contrôle des réponses immunitaires (Figure 6). Un défaut de production de LTreg expliquerait l'orientation vers un

profil LTh2, particulier de l'allergie. Chez un individu non allergique, le LT naïf se différencie en LTreg et en LTh1 ou TH17 après la présentation de l'antigène par la CPA. Le LTreg secrète deux IL (IL-10 et TGF-β) à action anti-inflammatoire et qui contre l'action de l'IL-4 dans la commutation de classe afin d'orienter vers la sécrétion d'IgG et d'IgA. De plus, il semblerait que les LTreg pourraient diminuer l'expression des molécules du CMH par les CPA (8,10,50).

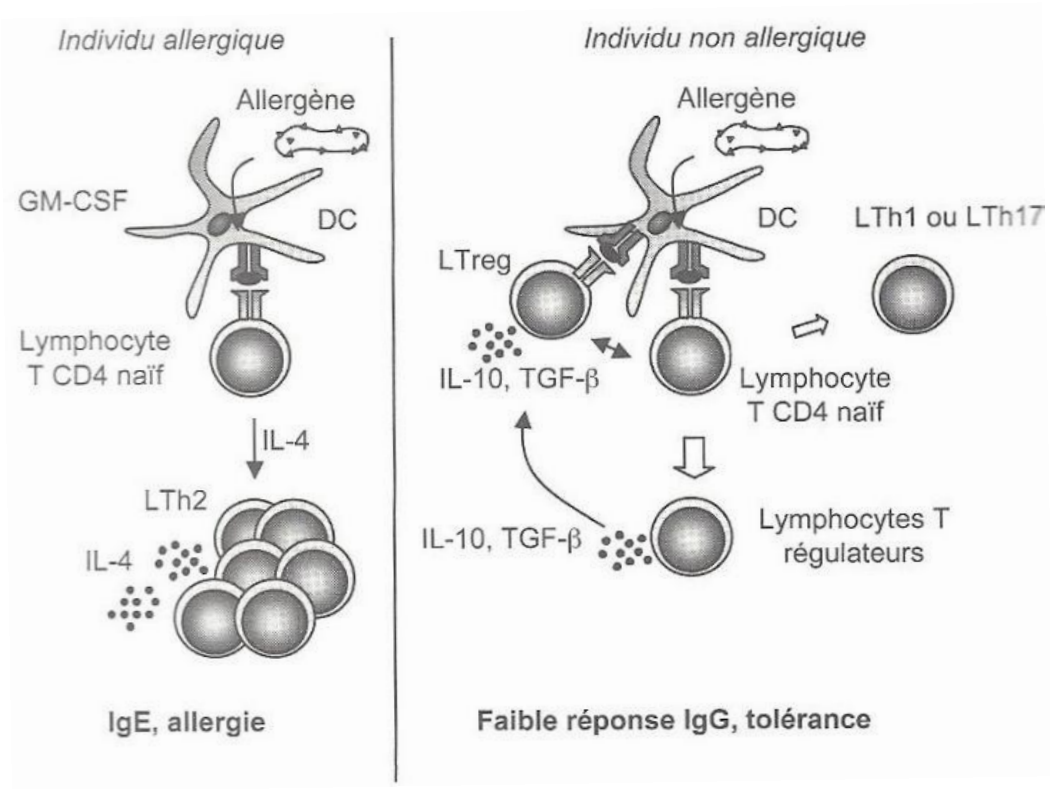


Figure 6 : Importance des LTreg dans l'allergie, d'après (8)

Enfin, les scientifiques soulignent que l'anxiété, observée par exemple en phase pré-opératoire, peut induire une histaminolibération non spécifique provoquant une réaction d'hypersensibilité non immunologique (51).

V. Principales familles chimiques incriminées dans les réactions allergiques

1. Bêta-lactamines

Les bêta-lactamines regroupent les pénicillines, les céphalosporines, les carbapénèmes, les monobactames et les clavames. Toutes les bêta-lactamines partagent le même cycle de base, le cycle bêta-lactame. Elles diffèrent par les chaines latérales, à l'exception des clavames. Ces chaines latérales peuvent être similaires voire identiques entre plusieurs classes, ce qui est à l'origine des réactions allergiques croisées (52) (Figure 7).

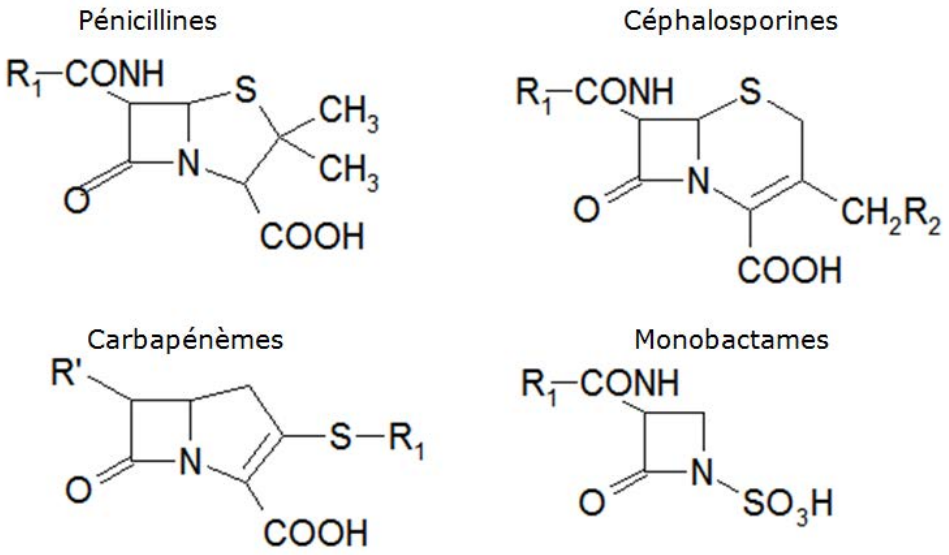


Figure 7 : Structure chimique des bêta-lactamines, remanié d'après (52)

D'après le rapport de l'ANSM[3], la classe des bêta-lactamines reste en 2013, la classe d'antibiotiques la plus utilisée en France, à l'hôpital comme en ambulatoire. Les pénicillines et les céphalosporines représentent à elles seules plus de deux tiers de la consommation en ville. L'amoxicilline demeure la molécule de référence, mais c'est associée à l'acide clavulanique qu'elle est la plus utilisée (53).

[3] ANSM: Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

Il est classiquement admis que jusqu'à 10 % de la population traitée par une bêta-lactamine développe des effets indésirables suspectés allergiques, mais que seulement 10 à 20% le sont réellement. Chez les enfants, la prévalence des réactions varie entre 1 et 5% (54). Les HSA peuvent être immédiates ou retardées. Les symptômes typiques de ces réactions immédiates sont l'urticaire, avec ou sans angio-œdème et l'anaphylaxie. Ils apparaissent en moins d'une heure après la prise. Notons que l'urticaire peut être une première étape de la réaction anaphylactique (55) et qu'il s'agit du symptôme le plus fréquemment rencontré de toutes les réactions d'hypersensibilité aux bêta-lactamines (56). Dans le cas des réactions retardées, l'exanthème maculo-papuleux ou mobiliforme est le symptôme le plus souvent retrouvé. D'autres signes cliniques comme l'urticaire retardé, la dermatite exfoliative, l'exanthème pustuleux généralisé, voir le SJS ou NET peuvent être retrouvés. Ils apparaissent plus d'une heure après l'administration de la bêta-lactamine (57). Il semblerait y avoir plus de réactions retardées au bêta-lactamines que de réactions immédiates (48% vs 40% et 12% indéfinies) (56).

Les pénicillines ont un petit poids moléculaire (<500 daltons). Pour développer une immunogénicité, elles nécessitent de se conjuguer avec des protéines après ouverture de leur cycle bêta-lactame. Les composés formés sont appelés les «déterminants majeurs» et constituent 90 % des métabolites dont le plus produit est la benzyl-pénicilloyl. Lorsqu'elle est couplée à une protéine porteuse (la polylysine), un complexe imumunogène se forme. Il s'agit du benzylpenicillin-polylysine, appelé également penicilloyl-polylysine (PPL). L'ouverture du 2ème cycle permet la formation des autres métabolites appelés «déterminants mineurs». Ces métabolites mineurs sont regroupés sous l'appellation « Mélange des déterminants mineurs » (MDM) (52).

Les laboratoires Diater commercialisent le seul kit de tests cutanés aux pénicillines restant en Europe, les autres laboratoires ayant arrêté les autres commercialisations (58). Les algorithmes décisionnels ont été définis par l'*European Network for Drug Allergy* (ENDA) pour permettre une bonne évaluation des réactions immédiates et retardées. Les recommandations indiquent de tester la PPL, les MDM et l'amoxicilline en 1ère intention (58). Les pénicillines sont la cause de plus de 20% des anaphylaxies dues aux médicaments en Europe (54).

Les céphalosporines (CSP) constituent la deuxième classe des bêta-lactamines induisant le plus de réactions allergiques. Les données estimées révèlent que le risque de développer une réaction allergique à une céphalosporine varie entre 1 et 3%. Ces réactions peuvent être la conséquence d'une hypersensibilisation aux antigènes partagés avec les pénicillines (structure commune) ou à leurs propres antigènes localisés sur les chaines latérales. Ces radicaux R1 et R2 font varier les spectres et durées d'action des molécules. Par exemple, les CSP de 1ère génération sont plus efficaces contre les bactéries Gram positifs, alors que les CSP de 3ème génération sont plus efficaces contre les bactéries Gram négatifs (Tableau II). Ils affectent également leur métabolisme (54,59,60).

Générations	DCI
CSP de 1ère génération	Cefadroxil Cefalexine Cefazoline Cefradine Cefaclor
CSP de 2ème génération	Cefamandole Cefoxitine Cefuroxime
CSP de 3ème génération	Cefixime Cefotaxime Cefpodoxime Ceftazidime Ceftriaxone
CSP de 4ème génération	Cefepime

CSP : céphalosporines – DCI : dénomination commune internationale

Tableau II : Classification des céphalosporines

Les CSP de 1ère génération provoquent plus des réactions croisées avec les pénicillines que les 2ème et 3ème générations, en raison de leur structure chimique proche (58,61). L'analyse de nombreuses études de cohorte a conclu que les patients allergiques à l'amoxicilline et à l'ampicilline doivent éviter les CSP qui ont une partie identique sur leur chaine R, soient les molécules de cefadroxil,

cefradine, cefalexine (1ère génération) et cefaclor (2ème génération). Le plus haut taux de réactions croisées de l'amoxicilline avec une CSP est de 27%. Il est retrouvé avec la molécule de cefadroxil qui possède la même chaine R1 (60) (Figure 8).

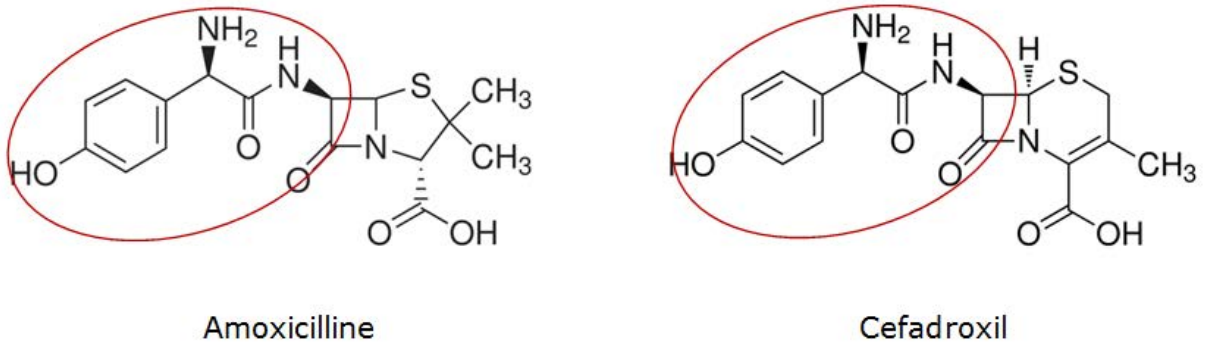


Figure 8 : Formules semi-développées des molécules d'amoxicilline et de cefadroxil

Trois cas sont observés parmi les patients diagnostiqués allergiques à une CSP (58) :

- Le patient a des tests positifs aux déterminants des pénicillines et CSP,
- Le patient a des tests positifs aux CSP mais négatifs aux pénicillines, il tolère alors la benzyl-pénicilline,
- Le patient a des tests positifs à une CSP en particulier.

Les réactions croisées entre CSP sont dues à la similarité de structure de la chaine R1. Par exemple, ces réactions existent entre les molécules de ceftriaxone, cefotaxime et cefipime ou entre les molécules de cefuroxime et ceftazidime car les chaines R1 sont identiques (58). D'une façon générale, d'après Lavaud et al., le risque de réactivité croisée entre pénicillines et céphalosporines est plus élevé chez les patients allergiques aux pénicillines que chez ceux allergiques aux céphalosporines (62).

2. Produits de contraste iodés

L'utilité des produits de contraste iodés (PCI) repose sur leur utilisation lors de procédures diagnostiques et thérapeutiques. Leur rôle est celui de traceur du secteur vasculaire et des compartiments extracellulaires grâce à une opacification radiologique. L'augmentation croissante de leur prescription induit une augmentation des réactions d'hypersensibilité. La structure commune des PCI est le noyau benzénique tri-iodé (63). Les PCI sont classés en 2 groupes selon leur osmolarité (Tableau III).

Tableau III : Classification des PCI, d'après (63,64)

Groupes	Structure	DCI
PCI à haute osmolarité	Monomère ionique	Acide ioxitalamique Acide diatrizoique Amidotrizoate de sodium
PCI à basse osmolarité	Monomère non ionique	Iomeprol Iopamidol Iohexol Ioversol Iobitridol Iopromide
	Dimère non ionique	Iodixanol
	Dimère ionique	Acide ioxaglique

PCI : produits de contraste iodés – DCI : dénomination commune internationale

Ils se différencient également par leur structure (monomère ou dimère) et par leur charge globale (ionique ou non ionique) (Figure 9). La fréquence et la sévérité des réactions immédiates sévères semblent plus élevées pour les PCI ioniques que pour les PCI non ioniques (0,4% vs 0,04%). Concernant les PCI à faible osmolarité, ils induisent moins de réactions d'hypersensibilité immédiate (65).

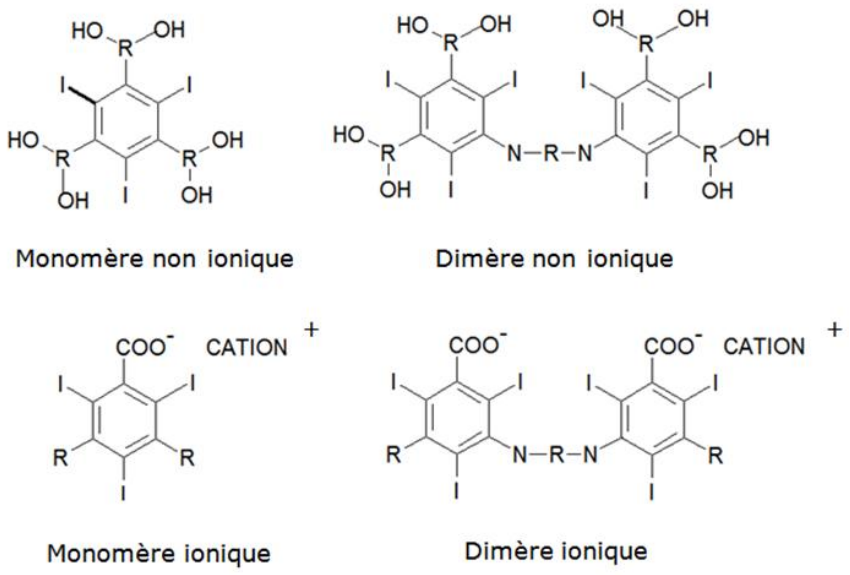


Figure 9 : Structures chimiques des PCI, remanié d'après (66)

L'incidence de toutes les réactions secondaires à l'administration de PCI est estimée entre 0,6 et 12,6% et, parmi elles, des réactions d'hypersensibilité entre 3 et 15% (67). Deux types de réactions aux PCI sont décrits dans les études :

- les réactions de type toxique, liées à la toxicité des PCI et qui dépendent de la dose et de la voie d'administration.
- Les réactions d'HSA et d'HSNA. L'HSNA est liée à une histaminolibération des mastocytes et basophiles. Elle peut se déclarer sous l'action pharmacologique des PCI ou par l'osmolarité de la solution sur la membrane des cellules. La plupart du temps, ces réactions sont peu sévères (65,68).

L'HSA immédiate se manifeste en moins d'une heure après l'injection. Jusqu'à 70% des symptômes immédiats apparaissent dans les 5 premières minutes après l'injection. Les symptômes les plus fréquemment retrouvés sont le prurit et l'urticaire modérée. Des réactions respiratoires et cardiovasculaires peuvent être relevées, allant jusqu'au décès par choc anaphylactique (65).

Les signes cliniques de l'HSA retardée se manifestent jusqu'à une semaine après administration. Il s'agit surtout de manifestations cutanéo-muqueuses, comme le rash maculo-papuleux retrouvé dans plus de 50% des réactions retardées, ou l'érythème et l'urticaire (65,68). Des manifestations plus sévères peuvent survenir comme le SJS ou syndrome de Lyell (69). Dans le cas des HSA de type

retardé aux PCI, une biopsie peut être faite afin de rechercher la présence d'un infiltrat cellulaire avec une forte présence de LT (65,69). En cas d'allergie avérée à un PCI, il convient de ne pas réintroduire cette même molécule lors des examens ultérieurs. Toute nouvelle exposition à un PCI doit être évitée pour les patients ayant réagi sévèrement à un PCI. Une pré-médication peut être débutée pour les patients à antécédents d'allergie modérée à sévère aux PCI, à base de corticoïdes et/ou une association d'anti-histaminiques par voie IV ou orale (65,70,71).

3. Anesthésiques

Les réactions anaphylactiques en anesthésie ont un mécanisme IgE-dépendant dans 60% des cas (72), et ces réactions représentent 1 cas sur 13 000 anesthésies (73). L'étude multicentrique sur les réactions anaphylactiques et anaphylactoïques réalisée par le Groupe d'Étude des Réactions Anaphylactoïdes Peranesthésiques (GERAP) en 2002 a observé une prédominance féminine pour les réactions d'HSA et d'HSNA aux anesthésiques (74).

En France, les anesthésies générales représentent les trois quarts des anesthésies pratiquées (75). Depuis les années 1980, les études démontrent que les curares restent les médicaments les plus incriminés dans les réactions allergiques peranesthésiques (74,76). Ils sont responsables de 350 à 400 cas d'anaphylaxies par an en France (72). Il existe cependant des différences entre les pays, la variabilité étant vraisemblablement due à une différence de polymorphisme génique et d'environnement (77). Le nombre de déclarations de réactions anaphylactiques liés aux curares ne cesse d'augmenter, passant de 78 cas en 2000 à presque 300 cas en 2012. Les hypothèses de sensibilisation croisées avec d'autres médicaments, comme la pholcodine, ou certains produits cosmétiques sont en cours d'étude (77).

Les curares provoquent surtout des réactions d'HSA immédiates, qui peuvent apparaitre dès la première exposition à la molécule. Les réactions croisées entre curares sont fréquentes (72,78). Les études sur les dix dernières années confirment le classement des curares en trois groupes à risque de

sensibilisation : risque élevé (suxamethonium, rocuronium), risque moyen (pancuronium, vécuronium, mivacurium) et risque faible (atracurium, cisatracurium) (74,76,79). Le cisatracurium serait le curare qui induirait le moins de réactions d'HSA (80). Les manifestations cliniques de l'HSA immédiate, telles qu'une urticaire ou un prurit sont difficiles voire impossible à rapporter en anesthésie générale (72). La distinction entre réactions d'HSA et d'HSNA est difficile à réaliser avec les seuls signes cliniques. Les tests biologiques semblent être très utiles pour poser le diagnostic d'HSA (74). En théorie, en cas d'HSA avérée à un curare, la conduite à tenir est de contre-indiquer tous les curares car ils possèdent tous l'ion ammonium quaternaire, l'épitope reconnu par les IgE (77,80) (Figure 10).

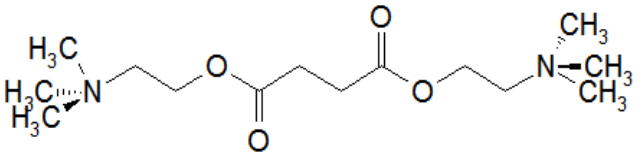


Figure 10 : Formule semi-développée de la molécule de suxamethonium

Lors des anesthésies, l'utilisation des curares est généralement couplée à l'utilisation de dérivés morphiniques (fentanyl, nalbuphine, sufentanil et morphine). L'anaphylaxie aux morphiniques reste rare. Dans la littérature, la morphine est la molécule qui induit le plus de réactions d'HS immédiates, comparée au fentanyl, nalbuphine et sufentanil (74). L'incidence des réactions aux hypnotiques au cours des années diminue, passant de 11% à 0,8%. Le propofol est l'hypnotique le plus utilisé lors d'anesthésie générale et de rares cas ont été rapportés (76,80).

Concernant les anesthésiques locaux, les cas de réactions anaphylactiques sont très rares, seuls 56 cas sont répertoriés dans la littérature depuis 1981, soit 0,8% des réactions anaphylactiques, toutes classes chimiques utilisées en peranesthésie confondues (72). D'après une étude en France, sur 80 cas de réactions supposées allergiques, seul 1 cas avait des tests cutanés positifs (81). Dans une autre étude, sur 236 patients, aucun n'avait de test cutané positif (82).

Les anesthésiques locaux sont composés de trois composants : un groupement lipophile (cycle aromatique), un groupement hydrophile (amine) et une chaîne intermédiaire (Figure 11). Ils sont classés selon le groupement de la chaine intermédiaire, ester ou amide (Tableau IV).

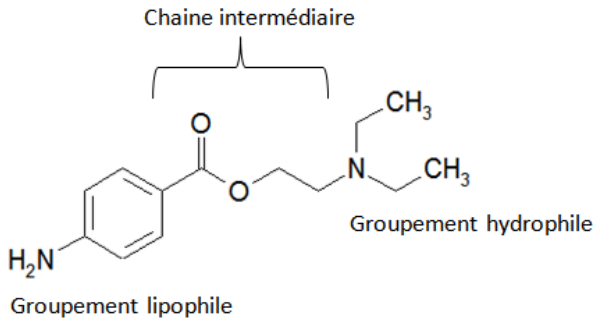
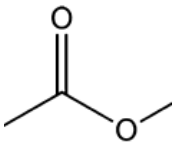
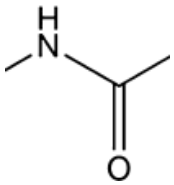


Figure 11 : Formule semi-développée de la molécule de procaïne

Tableau IV : Classification des anesthésiques locaux, d'après (83)

Groupement de la chaîne intermédiaire	DCI
Chaîne intermédiaire de type ester 	Benzocaine Chloroprocaine Cocaine Procaine Tetracaine
Chaîne intermédiaire de type amide 	Articaine Bupivacaine Dibucaine Levobupivacaine Lidocaine Mepivacaine Prilocaine Ropivacaine

DCI : dénomination commune internationale

Les anesthésiques locaux du groupe ester provoquent plus de réactions d'HSA que ceux du groupe amide. Il s'agit la plupart du temps de réactions retardées. Elles apparaissent généralement en 24 à 48h, mais il est possible de les détecter 2h après l'application locale de l'anesthésique. Les réactions croisées entre les deux groupes d'anesthésiques locaux sont retrouvées dans la littérature (83).

4. Anti-inflammatoires

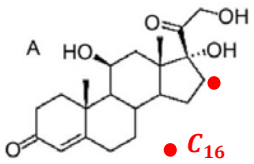
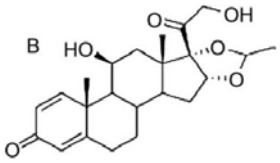
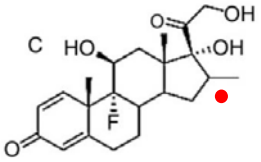
A. Corticoïdes

Les corticoïdes sont des dérivés synthétiques du cortisol et sont utilisés pour leurs propriétés anti-inflammatoire, immunosuppressive et antiproliférative. L'activité anti-inflammatoire est liée à l'inhibition de la transcription de cytokines pro-inflammatoires. Les corticoïdes sont capables de provoquer des HSA immédiates et retardées alors qu'ils contribuent au traitement des manifestations allergiques au sens large. Ils sont également capables d'induire des HSNA en activant directement les cellules de l'immunité innée (mastocytes, PNB et complément). La voie de sensibilisation la plus commune est la voie topique, les voies respiratoire (nasale ou inhalée), digestive, intraveineuse et intra-articulaire sont moins fréquentes (84). La prévalence des réactions d'HSA systémiques aux corticoïdes est évaluée entre 0,1 et 0,3% pour les réactions immédiates et est inconnue pour les réactions retardées. Une prédominance féminine pour les réactions allergiques est à souligner (85).

L'aspect clinique des allergies aux corticoïdes n'est pas spécifique et plutôt discret, c'est pourquoi elles sont difficiles à mettre en évidence (84). Les HSA aux corticoïdes provoquent de nombreuses atteintes cutanées, qu'elles soient immédiates ou retardées. Les signes cliniques de type immédiat sont l'urticaire, angio-œdème et l'anaphylaxie, et peuvent survenir après plus de 6h. Les signes cliniques des HSA retardées, plus fréquentes que les HSA immédiates sont nombreux : il peut s'agir de l'exanthème maculopapuleux, pustulose exanthématique aiguë généralisée, DRESS , SJS et érythème pigmenté fixe (85,86). Les cas de réaction d'HS médiée par les IgG ou les complexes immuns n'ont pas été rapportés (84).

Une simplification de la classification des corticoïdes d'après Matura et Goossens qui répartissait les corticoïdes en 5 groupes (A, B, C, D1 et D2) en se basant sur les structures chimiques, a été proposée (87). Elle contient seulement 3 groupes (Tableau V) et permet l'identification de deux profils de patients allergiques, afin de faciliter le choix des molécules alternatives (86).

Tableau V : Nouvelle classification proposée des corticoïdes, d'après (86)

Groupe	1	2	3
Caractéristiques	Pas de substitution en C16 Pas d'halogénation (dans la plupart des cas)	Structure C16/C17 cis ketal diol Halogénation (sauf exceptions)	Substitution en C16 Halogénation (sauf exceptions)
Structure indicative			
Exemples de molécules	Budesonide Hydrocortisone Methylprednisolone acetate Prednisolone Prednisolone acetate Tixocortol pivalate Triamcinolone	Desonide * Fluocinolone Fluocinonide Triamcinolone acetonide Triamcinolone bénétonide	Betamethasone dipropionate Clobetasol propionate Cortivazol * Dexamethasone Dexamethasone acetate Fluticasone propionate Mométasone furoate

* : exception

Le groupe 1 est responsable de la plupart des réactions allergiques, les groupes 2 et 3 exceptionnellement. La nouvelle classification permet de déterminer deux profils de patients allergiques : le profil 1, patients qui réagissent aux molécules du groupe 1, et le profil 2, patients susceptibles d'être allergiques à n'importe quelle molécule (groupe 1 et groupe 2 et/ou groupe 3) et qui présentent vraisemblablement une reconnaissance globale du squelette stéroïdien (86). Quelle que soit la classification utilisée, les patients ont des tests positifs aux corticoïdes de classes différentes. La majorité des patients (85%) réagissent à plusieurs corticoïdes (86). Dans une étude récente de Waton et al., 30% des patients déclarés allergiques à une classe de corticoïdes ont eu un test positif à un corticoïde d'une autre classe (85).

B. Anti-inflammatoires non stéroïdiens

L'étude de Pirmohamed and al. montre que 30% des admissions à l'hôpital dues à des effets indésirables médicamenteux impliquent les AINS (88). Cette première place est peut-être expliquée par le fait que l'ibuprofène est en 2ème place des substances actives les plus vendues en ville derrière le paracétamol en 2013 (89). Les AINS sont responsables de 21 à 25% des effets secondaires aux médicaments, incluant les réactions d'HSA et HSNA. Ils font partie des deux plus grands groupes induisant des réactions d'hypersensibilité aux médicaments (90).

Pour rappel, les AINS inhibent les cyclo-oxygénases (COX), enzymes intervenant dans la cascade des réactions inflammatoires:

- La COX-1 constitutive et présente dans la plupart des tissus, transforme l'acide arachidonique en prostaglandines (impliquées dans la protection gastrique et rénale) et en thromboxane (pour l'agrégation plaquettaire),
- La COX-2, inductible, transforme l'acide arachidonique en prostaglandines et cytokines, responsables de l'inflammation et des signaux de douleurs.

L'inhibition de la COX-2 induit des effets antipyrétiques et anti-inflammatoires, alors que l'inhibition de la COX-1 peut induire des effets indésirables, comme gastro-intestinaux (91).

La classification des AINS peut se faire selon la génération, selon leur structure chimique (Tableau VI) ou suivant leurs actions (92). La classification liée à l'action respective des AINS se base sur leur rôle inhibiteur des COX :

- inhibiteurs non sélectifs des COX : la majorité des « AINS classiques »
- inhibiteurs sélectifs de COX-1 : l'aspirine à faible posologie, piroxicam
- inhibiteurs préférentiels de COX-2 : meloxicam, nabumetone
- inhibiteurs sélectifs de COX-2 : coxibs

Tableau VI : Classification des AINS selon leurs structures chimiques, d'après (92)

Fonctions	Groupes	Exemples de DCI
AINS à fonction acide	Salicylés Anthraniliques Arylpropioniques Arylacétique	acide acetylsalicylique acide niflumique ibuprofene - nabumetone indometacine - diclofenac
AINS à fonction sulfone	Phénoxyphényls Oxicams Coxibs	nimesulide piroxicam, meloxicam celecoxib, etoricoxib
AINS à caractère acide sans fonction sulfone	Pyrazolés	phenylbutazone

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens - DCI : dénomination commune internationale

Le groupe des AINS fonction acide, tels que diclofenac et ibuprofene, semble être celui induisant le plus de réactions d'anaphylaxie (90).

Il est important de distinguer l'HSA (immunologique) de l'HSNA (pharmacologique). Les réactions d'HSNA sont fréquentes et le diagnostic des HSA repose plus sur l'histoire clinique que sur les tests cutanés (93). L'hypersensibilité aux AINS peut se traduire par différentes manifestations cliniques de type angio-œdème, anaphylaxie, réactions respiratoires, réactions cutanées (exanthèmes maculo-papuleux, éruptions). Ces signes peuvent atteindre d'autres organes tels que les reins ou les méninges et peuvent apparaitre seuls ou combinés entre eux, ce qui rend plus complexe de déterminer le mécanisme d'action de l'hypersensibilité, lié aux IgE ou relatifs à la pharmacologie des molécules (90,93). L'EAACI/ENDA et GA2LEN[4]/HANNA[5] ont publié récemment les recommandations en terme de diagnostic et de prise en charge des HS aux AINS (90).

D'un point de vue général, en cas d'HSA, l'AINS en question est formellement contre indiqué, ainsi que tous ceux du même groupe chimique (risque d'allergies croisées avec des structures moléculaires similaires). Si un traitement anti-

[4] GA2LEN : *Global Allergy and Asthma European Network*
[5] HANNA : *European Network on Hypersensitivity to Aspirin and NonSteroidal Anti-Inflammatory Drugs*

inflammatoire est obligatoire, la seule alternative est d'effectuer un test de provocation avec un AINS de structure chimique différente. En cas d'HSNA, tous les AINS qui sont non-sélectifs de la COX-1 sont contre-indiqués, et si un traitement anti-inflammatoire est nécessaire, un AINS inhibiteur de la COX-2 pourra être administré, comme les coxibs (91).

5. Héparines

Les héparines sont utilisées en prophylaxie et dans le traitement des maladies thromboemboliques. Les héparines et dérivés sont répartis en plusieurs classes : les héparines non fractionnées (HNF), les héparines de bas poids moléculaire (HBPM), les héparinoïdes et les pentasaccharides synthétiques (Tableau VII). Les HNF ont un poids moléculaire moyen de 15 000 Da. Les HBPM, obtenues par dépolymérisation ou fragmentation de l'HNF ont un poids moyen de 5 000 Da (94). Le fondaparinux a un poids moléculaire de 1 728 Da (95).

Tableau VII : Classification des héparines et dérivés, d'après (94)

Classes	HNF	HBPM	Héparinoïdes de synthèse	Pentasaccharides synthétiques
Molécules	Héparine sodique Héparine calcique	Enoxaparine Tinzaparine Nadroparine Daltéparine	Danaparoïde	Fondaparinux

HNF : héparine non fractionnée - HBPM : héparine de bas poids moléculaire

L'incidence des réactions d'HS retardées, qui sont les réactions les plus fréquentes, est estimée à 7,5% (95). Dans la littérature, elles sont possibles avec toutes les classes, surtout les HNF et les HBPM, et les réactions croisées existent entre elles (96). Le premier aspect clinique de l'HS retardée est le prurit localisé qui apparait dans les 7 à 10 jours après le début du traitement suivi d'un érythème, puis d'un eczéma d'évolution desquamative toujours localisé au point d'injection (94). L'obésité (IMC>25), le sexe féminin et la durée de l'héparinothérapie (>9 jours) sont des facteurs de risque (97). Il est important

de différencier une HSA retardée d'une thrombopénie induite par héparines (TIH). Il s'agit d'un syndrome qui résulte de l'interaction d'anticorps (IgG le plus souvent, IgM ou IgA) avec le facteur IV plaquettaire libéré par les plaquettes suite à un traitement par héparine. Il s'en suit une activation plaquettaire massive, provoquant une thrombose, ainsi que la phagocytose des plaquettes sensibilisées par les anticorps. Elle se manifeste par une diminution brutale du nombre de plaquettes et par des lésions dermatologiques dont les plus typiques sont les nécroses (98). Les réactions d'HSA immédiates, quant à elles, sont rares (99).

Les réactions croisées entre héparines sont possibles. Le risque varie selon le type d'héparine (HNF, HBPM, pentasaccharide ou héparinoïde) et selon l'héparine responsable de la réaction. Les scientifiques ont déterminé un risque de réactivité croisée pour les HNF, HBPM et héparinoïdes entre 65 et 73%. Il est de seulement 10% pour le fondaparinux (94,96). Ainsi, en cas de réaction d'HS aux héparines, le fondaparinux est l'alternative de première intention, bien que le risque de réaction d'HS existe malgré tout (96). Les biopsies cutanées sont à considérer au cas par cas pour différencier une HSA d'une TIH. L'observation d'un infiltrat périvasculaire de lymphocytes oriente vers une HSA alors que des microthrombus vasculaires dans le derme suggèrent une TIH (95).

VI. Diagnostic des allergies médicamenteuses

Le diagnostic permet de confirmer ou d'infirmer une suspicion d'allergie. Dans une étude, parmi 505 patients sélectionnés dans un hôpital de jour pour suspicion d'allergie médicamenteuse, 36% d'entre eux l'étaient réellement (33). Il y a un grand intérêt à poser le diagnostic. En cas d'allergie avérée, cela permet la mise en place de mesures d'éviction de la molécule incriminée afin d'éviter toute récidive (100). En cas d'allergie non avérée, il permet d'éviter une éviction abusive du médicament suspecté et des molécules de structure proche, laissant ainsi des alternatives thérapeutiques disponibles si besoin. Il permet également d'éviter le surcoût potentiel de l'utilisation d'une molécule alternative. Par exemple, une étude canadienne a estimé le surcoût du changement d'antibiotique chez des patients avec des antécédents d'allergie à la pénicilline à

326,50$ en moyenne par patient, la vancomycine et les fluoroquinolones, antibiotiques choisis plus fréquemment étant plus onéreux (101). Une autre étude montre que le changement de traitement pour un patient supposé allergique multiplie le coût du traitement par 4 soit un surcoût 273,47€ par patient et par jour (33).

Le diagnostic de l'allergie médicamenteuse repose sur l'examen clinique des patients, sur une anamnèse détaillée lorsque cela est possible, et sur la réalisation de tests cutanés (TC). La suspicion d'allergie médicamenteuse commence le plus souvent chez le médecin généraliste, souvent le premier recours pour le patient. En cas de suspicion d'allergie médicamenteuse, plus de la moitié des médecins de ville ont le réflexe d'adresser leurs patients pour la réalisation des TC. Ils sont orientés, selon la clinique vers un allergologue ou un dermatologue (102).

1. Interrogatoire et évaluation clinique

L'interrogatoire est la première démarche dans l'étape du diagnostic. Il est réalisé de façon systématique dans une consultation d'allergologie. L'interrogatoire a pour but de retracer l'histoire de la maladie, la chronologie entre la prise du médicament et l'apparition des symptômes et permet de suspecter un lien probable entre un allergène et des symptômes observés. Si les informations recueillies concordent, l'interrogatoire permet d'identifier les médicaments imputables et d'orienter vers les bons tests cutanés. Il doit être le plus détaillé possible mais il est parfois difficile d'obtenir les informations de manière précise (il est souvent réalisé à distance des symptômes et fait appel aux souvenirs des patients).

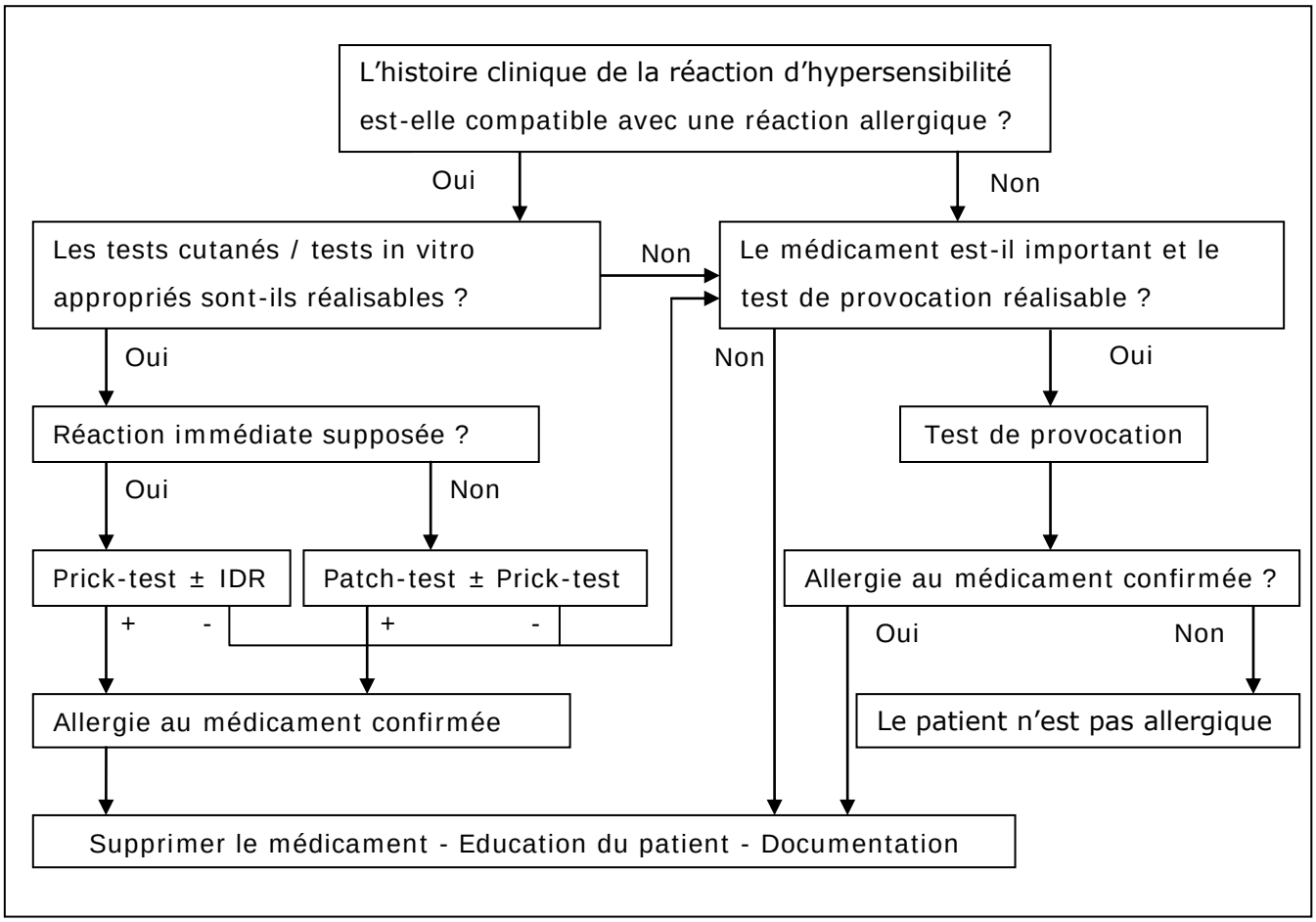
L'allergologue recueille les informations sur les symptômes : nature, localisation, évolution. Il relève également les symptômes associés (malaise ou gêne respiratoire par exemple). Il note aussi toutes les informations relatives au traitement pris (dose, voie d'administration, durée du traitement, autres médicaments du patient relevant d'un traitement chronique ou sur conseil officinal). La notion de chronologie est importante. Le patient peut informer le

médecin sur le délai d'apparition des symptômes après l'administration du médicament, le délai éventuel de disparition après l'arrêt ainsi que la durée totale de la réaction. Les antécédents de réaction d'allergie, personnels et familiaux sont également relevés et peuvent concerner la molécule suspectée ou ceux de la même famille. Par exemple, il est important de rechercher la notion d'anciens traitements bien tolérés pour infirmer le diagnostic d'allergie présumée à la molécule en question. Enfin, l'allergologue recueille toutes les données complémentaires, relevant du mode de vie du patient, de son environnement et de ses pathologies associées. Dans le cas des manifestations allergiques en pédiatrie, la notion de sensibilisation *in utero* ou par l'allaitement maternel est à prendre en compte (28,31,43,103,104).

Différents modèles cliniques induits par les médicaments sont retrouvés dans la littérature. Les réactions peuvent être systémiques ou localisées (spécifique d'un organe tel que la peau, les poumons, les reins) (43). Cependant, certaines manifestations cliniques ne sont pas spécifiques de l'allergie. Par exemple, un prurit ou une urticaire aiguë peuvent être d'origine infectieuse. C'est pourquoi, le diagnostic d'allergie n'est pas posé uniquement sur la clinique et l'histoire de la maladie, mais aussi grâce aux résultats des tests cutanés (100).

2. Tests cutanés

En Europe et partout dans le monde, les scientifiques ont voulu harmoniser les procédures de diagnostic des hypersensibilités médicamenteuses. Les principes généraux des tests cutanés ont été établis et des guides méthodologiques ont été publiés par différents organismes. De manière générale, pour les réactions supposées immédiates, les tests cutanés à lecture immédiate sont préconisés (Figure 12). Il s'agit des prick-tests (PT) et des intradermoréactions (IDR). Pour les réactions supposées retardées, le diagnostic repose sur les tests à lecture retardée comme les patch-test médicamenteux (PTM) (105).



IDR : intradermoréaction

Figure 12 : Algorithme de la bonne utilisation des tests cutanés dans le diagnostic des hypersensibilités allergiques, d'après (106)

Il est usuel de commencer par réaliser des PT lors des réactions supposées immédiates, surtout chez les personnes ayant présenté une réaction systémique sévère, puis de continuer par les IDR s'ils s'avèrent négatifs (107). Par exemple, les PT et les IDR sont préconisés quand les signes cliniques de type anaphylaxie, bronchospasme, urticaire/angio-œdème sont retrouvés. Les PTM sont indiqués en première intention en cas d'exanthème pustuleux, dermite de contact, érythème ou réactions photoallergiques par exemple (106).

Pour certaines classes médicamenteuses des recommandations précises existent pour le diagnostic et la prise en charge. Dans le cas des réactions d'HS aux AINS par exemple, les TC ne sont pas préconisés dans les réactions immédiates respiratoires ou cutanées induites par plusieurs AINS (90).

D'après l'étude de la *World Allergy Organization*, les molécules les plus testées en Europe sous la forme de TC sont les anesthésiques locaux, les pénicillines, les céphalosporines, les anesthésiques généraux, les antibiotiques autres que bêta-lactamines et les AINS (108).

Brockow et al. recommandent la réalisation des TC entre trois semaines et trois mois après les symptômes de l'hypersensibilité (106). Barbaud et al. recommandent un intervalle de temps entre 6 semaines et 6 mois après une réaction indésirable cutanée. Les tests cutanés sont réalisés après l'arrêt de traitement à base de corticoïdes ou d'immunosuppresseur (109). Ils sont bien tolérés et ne mettent pas en jeu le pronostic vital et la sécurité du patient, si la méthodologie est bien définie et rigoureusement suivie (110).

A. Tests à lecture immédiate

Le but est de mettre en contact l'allergène en contact avec les mastocytes. La réaction entre les deux amène à la triade de Lewis : œdème, érythème, prurit (111). Il est préférable de ne pas utiliser les TC chez les femmes enceintes (une réaction systémique peut être possible, pouvant induire des contractions utérines ou une constriction de l'artère ombilicale). S'ils sont réellement nécessaires, ils seront réalisés avec des solutions diluées (106,112). Les TC ne doivent pas être réalisés sur les zones d'eczéma sévère (43).

a) Les prick-tests

Les PT sont recommandés en première intention lors d'une suspicion d'hypersensibilité immédiate médiée par les IgE spécifiques. Il s'agit du test le moins invasif, le moins onéreux et sa mise en œuvre est facile. Il est cependant moyennement sensible pour les réactions d'hypersensibilité immédiate (106). La recommandation Européenne est de réaliser les PT dans les 4 à 6 semaines suivant la réaction systémique (112). L'âge n'est pas une contre-indication : ils peuvent être réalisés chez le nourrisson (100).

Il existe différents facteurs qui peuvent troubler la lecture du résultat comme l'âge (en dessous de 2 ans et au-dessus de 65 ans), le sexe et l'appartenance ethnique (4,113). La prise de différents médicaments comme les anti-histaminiques, corticoïdes, certains antidépresseurs peuvent perturber les résultats et les rendre difficilement interprétables. Par exemple, les anti-histaminiques sont arrêtés 2 à 5 jours avant la réalisation des PT, les corticoïdes topiques au moins une semaine avant, et les corticoïdes par voie systémique entre 3 jours à 3 semaines avant (112).

Le but du PT est de reproduire localement une allergie médiée par les IgE. Les PT sont communément réalisés sur l'avant-bras, à 2-3 cm du coude et du poignet. Le PT peut également être localisé dans le dos, très utilisé chez les enfants car la peau y est plus sensible. Cependant, les papules retrouvées sur le dos sont plus grosses que celles retrouvées sur l'avant-bras avec les mêmes molécules. Il est également nécessaire de respecter une distance de plus de 2 cm entre deux molécules afin d'éviter tout résultat croisé (112,114).

Le principe du PT est simple : une goutte de la solution à tester est placée sur la peau puis piquée à travers la peau avec une lancette à usage unique (Figure 13). En parallèle, un témoin positif et un témoin négatif sont réalisés avec une solution de dihydrochloride d'histamine à 10mg/mL et du sérum physiologique. La lecture des témoins est primordiale. Le témoin à l'histamine doit être positif afin de valider la méthodologie d'application, il teste la réactivité cutanée du patient. Le témoin négatif a pour but de vérifier l'absence de dermographisme qui pourrait être source de faux-positifs. La lecture du test est faite dans les 15-20 min après l'effraction cutanée. En règle générale, un PT est positif si la papule fait plus de 3 mm de diamètre que le contrôle négatif (106,109,112,115).

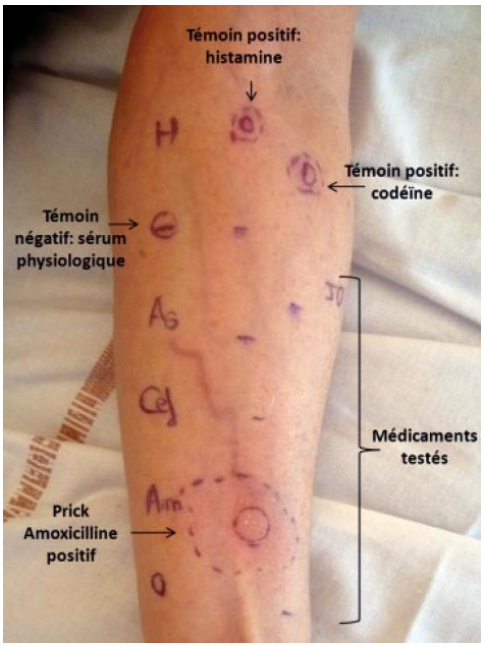


Figure 13 : Prick-tests, d'après (15)

Le premier PT se réalise à faible concentration, le plus souvent à 10^{-2} de la solution pure (la concentration est fonction de l'allergène et du sujet). Si le test est négatif, les concentrations suivantes sont augmentées de 10^{1} jusqu'à avoir une réaction positive. Si tous les PT sont négatifs, les IDR peuvent être réalisées (106).

Les PT sont fabriqués à partir d'un médicament sous forme injectable, de comprimé, de gélule, et même de forme topique (107,112). Les concentrations des tests doivent être mentionnées sur le conditionnement en mg/mL (106). La plupart des PT peuvent se réaliser à la concentration de la solution pure non diluée, mais certaines molécules nécessitent une dilution sous peine d'observer une irritation, comme l'atracurium par exemple (107). Dans la plupart des cas, un PT positif reflète une hypersensibilité allergique très probable (112). Ils sont très bien tolérés et ne mettent pas en jeu la vie des patients. L'étude de Nausbaum et al. prouve l'innocuité des PT sur les patients, même sur ceux ayant un PT positif : aucune réaction n'a été relevée après la réalisation des PT (116).

b) Les intradermoréactions

Les IDR sont utilisées pour identifier les patients ayant une très faible sensibilité cutanée. Elles sont préférées pour tester l'anaphylaxie et permettent de révéler à la fois une réaction immédiate et retardée (115). Les IDR ont un risque plus élevé d'être irritantes comparé aux PT, induisent plus de faux-positifs et provoquent plus facilement des réactions de type anaphylactique que les PT (43,106). Ainsi, elles sont contre-indiquées chez la femme enceinte par principe de précaution, compte tenu du risque de mise en jeu du pronostic vital (117).

Les IDR, tout comme les PT, sont réalisées sur les faces externes des bras, mais il est également possible de les réaliser sur le dos selon les patients (113). La technique utilisée repose sur l'injection d'un petit volume (entre 0,02 et 0,05 mL) de solution stérile sous la peau. Pour cela, l'infirmière dispose de seringues à tuberculine de 0,5 à 1 mL de 26 à 30 G (43,106,113). La papule immédiatement obtenue mesure entre 4 à 6 mm de diamètre (Figure 14) (109). En règle générale, les tests commencent à la concentration 10^{-3} ou 10^{-4} voire 10^{-5} pour certains produits très irritants. La concentration est augmentée toutes les 30 min jusqu'à avoir un résultat positif ou atteindre la concentration maximale non irritante, définie par l'ENDA/EAACI pour certaines molécules en 2013 (43,106,109,112). Comme pour les PT, il convient de réaliser un contrôle positif (histamine à 0,10 mg/mL) pour évaluer le degré de réponse de la peau (113) ainsi qu'un contrôle négatif avec le diluant afin d'éliminer toute sensibilisation au diluant. Celui-ci est du sérum physiologique stérile ou du sérum physiologique phénolé 0,4% car l'eau stérile peut induire des faux-positifs (109,115). L'injection régulière du même volume est difficile à obtenir et nécessite un personnel expérimenté, afin que la quantité injectée ne soit pas modulable avec le volume injecté mais par la variation de la concentration du liquide injecté (113,115).

Figure 14 : Intradermoréaction

L'EAACI préconise une lecture au bout de 20 min. La présence d'un érythème ou d'une papule, ainsi que les diamètres sont observés et mesurés. Les recommandations européennes considèrent un test positif si le diamètre de la papule lue après 20 min augmente de 3 mm par rapport à la papule injectée initialement. Si la papule n'est pas ronde, la longueur et la largeur de la papule sont mesurées, additionnées et divisées par deux (106). D'autres recommandations existent pour lire et valider la positivité des tests. Par exemple, les scientifiques de la *British Society for Allergy and Clinical Immunolgy* recommandent la lecture entre 15 et 20 min pour seulement 0,02 à 0,03 mL injectés et définissent un test positif si la papule mesure 3 mm de plus que la papule injectée initialement et si une inflammation est observée (43,54,118). D'autres allergologues américains et certains groupes français déterminent un test positif si le diamètre de la papule lue est supérieur à celle du contrôle négatif de 3 mm (113) ou si le diamètre double par rapport à la papule initiale (119). Il existe de nombreuses recommandations et diverses façons d'interpréter les résultats des tests. Les experts s'accordent aujourd'hui sur la nécessité de standardiser, d'une part les protocoles de réalisation (concentrations irritantes, volumes à injecter) mais également les protocoles de lecture et d'interprétation des tests (107).

Etant donné le caractère intradermique du test, il est obligatoire de réaliser les tests avec des préparations injectables (107). Elles sont réalisées sous atmosphère protégée, sous hotte à flux d'air laminaire dans un délai de moins de 2h avant l'injection (109). La plus grande prudence est préconisée lors de la

préparation des IDR du fait de la possibilité plus élevée de réaction systémique par rapport aux PT (109,113). Les IDR ne doivent être réalisées que dans des structures hospitalières. Les patients restent sous surveillance médicale et infirmière au minimum 6h après les IDR. La structure qui accueille les patients pour le test doit être équipée et disposer d'un personnel expérimenté en cas d'anaphylaxie afin de prodiguer le plus rapidement possible les soins nécessaires (43,109).

Concernant la sécurité vis à vis des IDR, dans une étude, sur 166 IDR à la concentration 10^{-2}, une seule réaction indésirable a été observée juste après (soit 0,6%) reprenant les signes de la réaction initiale mais en moins intense. (116). Quelques cas de réactions systémiques mortelles ont été rapportés après des IDR sans PT préalables (107). S'ils ne sont pas réalisés avant, il est recommandé de commencer avec de hautes dilutions (10^{-5} par exemple) pour éviter une réaction anaphylactique (113).

B. Tests à lecture retardée

Les patch-tests médicamenteux (PTM) sont recommandés afin d'étudier les réponses d'hypersensibilité retardée, médiées par les LT (106). Ils sont également indiqués en première intention pour évaluer les patients à réaction sévère comme la NET, SJS ou DRESS. Dans ce cas, si le PTM est positif, les tests intradermiques sont contre-indiqués. S'ils sont négatifs, les tests intradermiques très dilués peuvent être réalisés (57). Les PTM ne sont pas réalisés après une exposition aux ultra-violets, sous peine de voir la réactivité du test altérée (109). Ils sont contre indiqués chez la femme enceinte par principe de précaution, la crainte étant plus une sensibilisation à la molécule appliquée qu'une réaction anaphylactique (117).

Le principe des PTM consiste à appliquer le médicament sur la peau puis de mettre le système en occlusion. L'exposition prolongée du produit permet une bonne diffusion et la prise en charge de la molécule par le système immunitaire. Ils sont appliqués sur le dos du patient pendant 1 à 2 jours (Figure 15). Ils peuvent être irradiés lorsqu'une réaction de photosensibilisation induite par un

médicament est suspectée. Pour ce faire, après un jour de pose, le patch est enlevé puis soumis à 5 ou 10 J/cm d'ultraviolets (106,109,120).

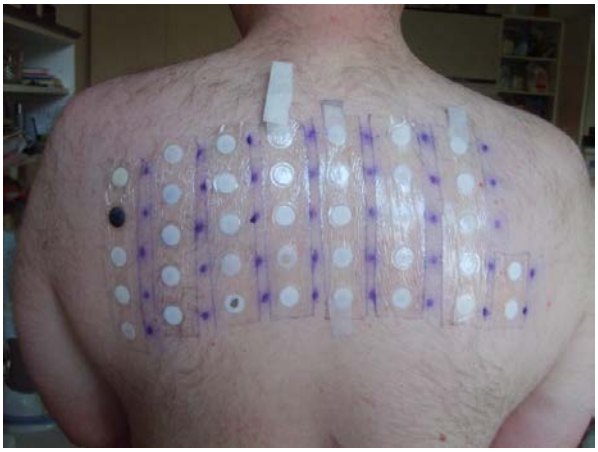


Figure 15 : Patch-tests

Les recommandations actuelles préconisent la lecture des patch-tests à 20 min en cas de réaction immédiate, au 2ème jour et au 4ème jour, voire une relecture au 7ème jour si le PTM reste négatif (106,109). Pour les scientifiques américains, la lecture des patch-tests est faite dans les 6 à 12h après application, la réaction positive est synonyme d'une induration ou d'un œdème d'au moins 5 mm (113).

Les scores obtenus sont cotés « - » à « +++ », conformément à la classification des PTM et Photo PTM de l'*European Environmental and Contact Dermatitis Research Group* (Tableau VIII).

Tableau VIII : Score des réactions aux patch-tests, d'après (106)

Clinique	Score	Conclusion
Léger érythème isolé	? ou + ?	Réaction douteuse
Erythème, infiltration, papule	+	Réaction positive faible
Erythème, infiltration, papule,	++	Réaction positive forte
Erythème intense, infiltration forte, vésicule coalescente	+++	Réaction positive très forte
	-	Réaction négative
	IR	Réaction irritante
	NT	Non testé

Pour la réalisation des patch-tests, toutes les formes médicamenteuses commercialisées peuvent être utilisées (121). En règle générale, les comprimés sont broyés dans un mortier et dilués à 30% du poids dans un véhicule. Il peut s'agir de chlorure de sodium à 0,9%, d'eau stérile ou de vaseline blanche. Le choix du véhicule dépend de la molécule et de sa stabilité à l'intérieur (106,109). La vaseline est la plus utilisée car elle permet une bonne occlusion et permet d'éviter le phénomène d'oxydation. Cependant, elle ne permet pas une dispersion très homogène (122). Selon les données de la littérature, il est possible de réaliser des PTM à d'autres concentrations, comme 1 et 10%, selon les médicaments. La stabilité des PTM n'est pas connue, ils sont utilisés le jour même dans les heures qui suivent la fabrication (121).

Nous pouvons noter que les tests intradermiques, IDR et PT, peuvent faire l'objet d'une lecture retardée comme les PTM. Afin de déterminer un résultat positif pour un IDR en lecture retardée, la présence d'un érythème doit être vérifiée et son diamètre doit être mesuré (106,120). C'est le cas, par exemple, des tests cutanés dans l'exploration des toxidermies induites par les corticoïdes pris par voie systémique, où les PT et IDR sont lus à 20 min et à 24h (85).

Conclusion sur les tests cutanés :

Les TC sont sûrs de façon générale, quelques réactions systémiques peuvent apparaitre parfois dans la littérature (54). La réalisation des tests cutanés augmente le score d'imputabilité des médicaments dans les suspicions d'allergies (123). La sensibilité d'un test mesure la capacité d'un test à détecter les malades. Plus elle est proche de 100%, moins il y a de faux-négatifs. La spécificité mesure la capacité d'un test à ne détecter qu'un seul type de maladie. Plus elle s'approche de 100 %, moins il y a de faux-positifs (124). Les IDR sont plus sensibles mais moins spécifiques que les PT à la même concentration (118). Les PT sont moins sensibles que les IDR et la sensibilité dépend du véhicule utilisé (105).

Lorsque les concentrations non irritantes sont utilisées, les TC dans le diagnostic des HS médicamenteuses sont généralement caractérisés par une sensibilité relativement faible et une spécificité élevée (107). La valeur prédictive négative

(VPN) est la probabilité de ne pas être malade sachant que le test est négatif (124). Pour toutes classes médicamenteuses confondues, elle est estimée à 90% (125,126). Pour les corticoïdes par exemple, elle est de 71% (85). Dans certains cas, il semble donc nécessaire de compléter les tests cutanés avec d'autres tests pour confirmer le diagnostic, surtout si l'imputabilité du médicament reste moyenne.

3. Autres tests

Le diagnostic d'allergie médicamenteuse repose surtout sur la clinique des réactions et les tests cutanés, mais il existe d'autres tests disponibles pour le clinicien afin d'affiner son diagnostic. D'une part le test de provocation, et de l'autre les tests biologiques *in vitro*, non prescrits en première intention car ils sont coûteux et non indispensables (127).

A. Test de provocation

Le test de provocation (TP) consiste à administrer de façon contrôlée le médicament afin d'établir ou d'exclure l'imputabilité du médicament concerné dans l'hypersensibilité. Il peut également être utilisé afin de proposer une alternative thérapeutique, à tester la tolérance à un médicament ou d'étudier les réactions croisées (128,129). Les TP sont utiles en cas de résultats négatifs aux tests cutanés ou si les tests cutanés ne peuvent être réalisés (106). Avant la réalisation du TP, les médecins allergologues doivent s'assurer que le patient ne prend pas de traitement pouvant masquer voire aggraver les symptômes, comme par exemple les bêta-bloquants (129). Le TP doit être réalisé sous contrôle et surveillance médicale en raison des réactions potentiellement mortelles dues au test et nécessite des allergologues formés et entrainés à sa pratique. La présence d'un secteur de réanimation ou de soins intensifs à proximité est conseillée afin de prendre en charge le patient en urgence si besoin. La surveillance des patients jusqu'à 4 à 5h après la fin du test est souvent recommandée. Les TP sont contre-indiqués chez la femme enceinte ou

chez toute personne présentant des comorbidités cardiaque ou hépatique, ou si le patient a de l'asthme. Le médicament est alors administré par voie orale, inhalée ou parentérale (intramusculaire, sous-cutanée ou intraveineuse). Les doses administrées sont variables et dépendent de la molécule testée, de la sévérité de l'hypersensibilité et de la voie d'administration. En règle générale, le TP débute à dose faible, progressivement augmentée toutes les 30 minutes ; le test est stoppé dès l'apparition des premiers symptômes. Si aucun symptôme n'apparait, le test est poursuivi. Il est nécessaire de définir la dose maximale pour le test, correspondant à la dose maximale du médicament par prise unitaire. L'intervalle de temps entre deux doses doit être d'au moins 30 minutes mais beaucoup de molécules nécessitent un intervalle de temps plus élevé (129). Le test est considéré comme négatif si rien ne se produit dans les deux semaines après le jour du test (130). La valeur prédictive négative est d'environ 88-90% selon différentes études (131).

B. Test in vitro

a) Dosage des IgE

Les IgE ont une forte spécificité à un allergène donné. La présence dans le sérum d'IgE spécifiques à un médicament suggère une hypersensibilité allergique IgE dépendante, surtout si les tests cutanés sont positifs. Le dosage des IgE totales n'a pas grand intérêt, la spécificité est faible car d'autres pathologies peuvent induire une augmentation des IgE (parasitose, virose). Les tests font appel à des anticorps anti-IgE radiomarqués ou conjugués et ne concernent que quelques molécules, comme la morphine, le suxaméthonium ou l'amoxicilline. L'un des plus connu est l'ImmunoCAP, dont le principe repose sur la méthode « sandwich » : les anti-IgE marqués d'une enzyme se couplent avec les IgE du sérum. Une fluorescence apparait avec la solution de développement, dont l'intensité est proportionnelle à la concentration d'IgE dans le sérum (132,133).

La sensibilité de ce test est plus faible que les TC à lecture immédiate (103). Les recommandations actuelles ne préconisent pas le dosage des IgE en première intention. Il peut éventuellement trouver sa place dans le diagnostic de certaines classes médicamenteuses (bêta-lactamines ou curares) en cas de TC non

réalisables ou de discordance entre les TC et l'histoire de la maladie (134). Par exemple, pour les curares, la sensibilité du dosage des IgE est de 89-97 % et la spécificité de 97 % (74).

b) Dosage des médiateurs

Il s'agit d'une approche indépendante et complémentaire, pour prouver la dégranulation des mastocytes ou des PNB. L'association de ces deux dosages, de la tryptase et de l'histamine permet d'augmenter la sensibilité du diagnostic (135).

La tryptase est une enzyme, stockée dans les granules des mastocytes. La tryptase α est sécrétée en permanence contrairement à la tryptase β qui est libérée lors de la dégranulation, en même temps que l'histamine dans les réactions d'HSA. Une augmentation de la tryptase totale traduit donc une HSA grâce à la libération de tryptase β. Un taux doublé par rapport au taux de base ou une augmentation de 2 µg/L minimum est proposée comme critère de positivité en cas de suspicion d'HSA. À l'inverse, si l'augmentation du taux reste indétectable, les scientifiques suspectent une HSNA. Cependant, des augmentations de la tryptase sérique peuvent être observées sans lien avec une HSA, comme en cas de mastocytose systémique par exemple (135).

L'histamine est un médiateur chimique présent dans les mastocytes et les PNB. Le taux de base normal est de 1,7 nmol/L. Le dosage de l'histamine semble compliqué à réaliser : l'altération des basophiles dans le tube de prélèvement (manipulation brutale lors des aspirations du plasma) peut conduire à des faux positifs, à l'inverse, des résultats faux négatifs peuvent survenir car l'histamine disparait rapidement du plasma (demi vie de 102 secondes) (135). Ce dosage est moins spécifique et moins sensible que celui de la tryptase (127).

c) Tests cellulaires

Le test d'activation des basophiles (TAB) est basé sur la reproduction *in vitro* de la réaction d'HSA. Il repose sur l'utilisation de la cytométrie en flux. Les cellules passent plusieurs fois dans un flux, où trois paramètres sont analysés et enregistrés : taille de la cellule, hétérogénéité du contenu granulaire de la cellule et fluorescence obtenue par le marqueur. Le principe est le suivant : le sérum du patient est incubé avec l'allergène supposé responsable de la réaction allergique. Les PNB activés libèrent leurs médiateurs avec modification de leur phénotype. Les basophiles du sérum sont d'abord détectés avec un anticorps marqué par un fluorochrome. Puis, l'évaluation des basophiles activés est réalisée par l'utilisation d'un anticorps anti-CD63 conjugué à un second fluorochrome. Il s'agit d'une protéine exprimée classiquement à l'intérieur des granulomes des PNB, et qui se retrouve exprimée à la surface de la cellule si elle a libéré son contenu granulaire. L'utilisation d'autres marqueurs est possible. Le test nécessite un investissement matériel et une bonne pratique de la cytométrie en flux (136). La sensibilité du test est moyenne pour le diagnostic des allergies aux médicaments (AINS, bêta-lactamines) (137).

Le test de transformation lymphoblastique (TTL) ou de prolifération lymphoblastique (TPL) repose sur l'analyse des lymphocytes T mémoires dans les réactions d'hypersensibilité retardée. Au deuxième contact avec l'antigène, ils se transforment en lymphoblastes et se multiplient. Le test mesure la quantité d'ADN induite grâce à la thymidine radiomarquée. Les cellules sont isolées, comptées puis mises en culture avec l'allergène et la base nucléotique marquée. Après filtration, la détection de la radioactivité est réalisée grâce à un compteur de scintillation liquide. L'échantillon est comparé à un témoin positif (lymphoblastes avec un mitogène) et un témoin négatif (lymphoblastes seul) (138). L'index de stimulation est égal au résultat de la culture avec allergène / résultat de la culture sans allergène. S'il est compris entre 1,5 et 4 est considéré comme positif selon les auteurs (139). Les valeurs de spécificité et sensibilité sont très variables selon les médicaments. Il est utilisé pour la recherche d'HSA aux médicaments comme les bêta-lactamines, AINS, curares, AL mais aussi en pathologie professionnelle (138). Les inconvénients de cette méthode est sont la durée de mise en œuvre (6 à 7 jours), la radioactivité engendrée et l'investissement matériel. C'est pourquoi des techniques non radioactives sont

préférées, plus rapides et respectueuses de l'environnement (140). C'est le cas de la méthode CFSE, avec le *carboxyfluorescein succinimidyl ester,* une molécule fluorescente capable de fixer les constituants membranaires des cellules, utilisée comme marqueur en cytométrie en flux (141). Le TTL peut être couplé à une méthode de dosage des CK, dont l' IFN-γ afin de compléter les résultats (140,142).

Conclusion du diagnostic :

Sur une étude réalisée en 2012, 44% des patients ont été diagnostiqués allergiques par l'histoire clinique, 15% par les TC, 31% par les tests de provocation et 10% par les tests in vitro. Les tests de provocation ont été utiles chez 1 patient sur 3. Cependant, selon les classes médicamenteuses, les méthodes diagnostiques n'ont pas la même utilité. Par exemple, le diagnostic d'allergie aux bêta-lactamines est posé grâce aux TC dans 60% des cas. Pour les AINS, c'est l'histoire clinique (80%) et les TP qui permettent de poser le diagnostic (23). Dans une autre étude, c'est l'histoire clinique qui a permis de poser le diagnostic associée à des TC à lecture immédiate dans 48% des cas, à des TC à lecture retardée dans 19% des cas et à des TP dans 33% des cas (56). Ainsi, le rôle et la place des tests diagnostiques, en particulier les TC dans le diagnostic des allergies médicamenteuses est essentiel. De plus, les résultats des tests diagnostic sont relativement fiables. Par exemple, en cas de bilan allergologique négatif aux pénicillines (avec des TC et des TP bien tolérés), seulement 12% des patients ayant repris une pénicilline ont développé une réaction à la reprise, dont l'origine est restée incertaine (143).

L'impact financier du surcoût du au changement de thérapeutique lors d'allergies médicamenteuse a été étudié pour certaines classes médicamenteuses comme les pénicillines (33). Cependant, le coût relatif aux tests diagnostiques n'est pas déterminé.

PARTIE II : ETUDE DU COUT DIRECT DES IDR PREPAREES A LA PHARMACIE DU CHU DE NANCY

I. Introduction

Les services d'allergologie reçoivent les patients suspectés allergiques à divers allergènes (alimentaire, trophallergène, médicaments). Les médecins allergologues reposent en grande partie sur les interrogatoires et les résultats des tests cutanés pour poser leur diagnostic. Certains tests sont commercialisés par des laboratoires pharmaceutiques. Pour ceux qui ne bénéficient pas de commercialisation, le service d'allergologie se tourne vers la PUI. En effet, d'après l'article R5126-8 du Code de la santé publique, la PUI a pour mission de réaliser « des préparations magistrales à partir de matières premières ou de spécialités pharmaceutiques » (122). On entend par préparation magistrale « tout médicament préparé selon une prescription médicale destinée à un malade déterminé en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible disposant d'une autorisation de mise sur le marché » d'après l'article L5121-1 du Code de la santé publique. Les préparations pharmaceutiques pour les tests sont réalisées sur prescription médicale, elles répondent aux critères des préparations magistrales. D'après l'étude de *World Allergy Organization* sur l'enquête des pratiques diagnostiques et de prise en charge des réactions d'hypersensibilité aux médicaments des différents spécialistes (allergologues, dermatologues, autres spécialistes), 28% des praticiens utilisent des TC préparés par la pharmacie de l'hôpital, 65% réalisent les préparations eux-mêmes et 35% utilisent les tests cutanés préparés par les infirmières (108).

II. Contexte

La collaboration entre le service de dermato-allergologie et la pharmacie à usage interne (PUI) existe depuis 1993. La PUI fabrique les PT, IDR et TP. Depuis le début du partenariat, la réalisation des tests cutanés est en constante augmentation. Concernant les IDR, chaque prescription reçue à la PUI comporte le nom du prescripteur, le nom du patient, l'allergène à tester (principe actif ou

excipient) et les concentrations souhaitées. La pharmacie utilise les médicaments disponibles selon les offres des laboratoires (spécialités ou génériques) pour la fabrication et seules les matières premières stériles sont utilisées (144).

1. Les locaux et équipements

La préparation de médicaments stériles doit se faire dans le respect des Bonnes Pratiques de Préparation (BPP). Elle nécessite des conditions particulières, afin de diminuer tout risque de contamination (microbiologique ou particulaire).

À la pharmacie, la préparation des tests cutanés destinés au service d'allergologie est réalisée dans une pièce dédiée, réservée à cette activité. Il s'agit d'une pièce propre, équipée de paillasses, de balances de précision et de deux hottes à flux d'air laminaire vertical de type IIa, de classe A (144).

La technique de préparation choisie est la préparation aseptique, à partir de produits stériles, sous hotte à flux d'air laminaire vertical, en utilisant du matériel stérile.

Dans la zone de préparation, le nombre de personnes présentes est limité au maximum afin d'éviter la contamination des locaux et des préparations. Un habillage spécifique est obligatoire avant d'entrer en pièce, selon les recommandations des BPP. Il se comporte d'une blouse et d'un pantalon propres, de chaussures réservées ou de sur-chaussures et d'une charlotte. Tout bijoux (montres, bagues, bracelets) est à retirer avant d'entrer en pièce.

L'entretien (nettoyage, désinfection) de la pièce est réalisé quotidiennement par les agents de service hospitalier. Des prélèvements microbiologiques d'air et de surface sont réalisés sous l'équipement après chaque fabrication, permettant la surveillance microbiologique, conformément aux BPP.

2. Le personnel

La fabrication des TC est réalisée sous la responsabilité du pharmacien hospitalier (PH). D'après les BPP, le pharmacien « a le pouvoir de décision sur l'exécution de la préparation ». Il engage également sa responsabilité dans la réalisation et la délivrance de toute préparation. C'est à lui que revient l'obligation de formation et d'encadrement, en lien avec le cadre de santé du personnel habilité à manipuler. Pour garantir la qualité des préparations, le PH rédige les procédures et met à disposition du personnel des modes opératoires détaillés, participant ainsi à l'assurance qualité de l'activité. Enfin, il valide les ordonnances, contrôle et libère les préparations avant dispensation au service.

Un interne en pharmacie affecté à l'activité est en charge de la validation des ordonnances. Il est aussi affecté à la lecture des prélèvements microbiologiques d'air et de surfaces après incubation. Il met à disposition les résultats et son compte rendu à l'ensemble de l'équipe.

Le préparateur en pharmacie hospitalière (PPH) participe de façon active à la fabrication. Il a l'obligation de suivre des formations et d'être évalué régulièrement. Il est également responsable de la gestion des stocks des matières premières nécessaires à la fabrication ainsi que du petit matériel.

La communication au sein de l'équipe est essentielle. Les problèmes relatifs à l'activité d'allergologie, l'instauration d'une nouvelle procédure, les résultats des prélèvements qui doivent être discutés ou tout autre sujet faisant l'objet de concertation sont abordés lors de réunions du personnel, appelées « Points Info ». A la PUI, les « Points Info » se déroulent une fois par semaine, avec l'ensemble du personnel affecté à la zone de pharmacotechnie.

3. Les médicaments et dispositifs médicaux

Les médicaments et dispositifs médicaux nécessaires à l'activité de préparation sont achetés par la PUI, selon les procédures d'appels d'offres en vigueur.

Pour garantir la qualité des préparations, les conditions de stockage des différents médicaments et des dispositifs médicaux stériles (lumière, température, humidité) sont contrôlées et maitrisées.

Les spécialités utilisées sont les spécialités injectables du CHU : solution, émulsion ou suspension injectables, poudre pour solution injectable.

Le matériel nécessaire à la fabrication des IDR comprend :

- Le matériel pour la fabrication proprement dite,
    - les seringues à tuberculine, afin de prélever les volumes nécessaires à la fabrication,
    - les aiguilles stériles, nécessaires à l'injection des volumes et utilisées comme prises d'air,
    - les plateaux stériles, dans lesquels entrent les matières premières et sortent les IDR fabriquées sous flux.

- Le matériel annexe,
    - les gants stériles et non stériles. Il est nécessaire de détenir sur place plusieurs tailles afin de répondre à toutes les morphologies des intervenants,
    - les compresses stériles, nécessaires pour la décontamination des plans de travail et du petit matériel,
    - les champs stériles, à déposer sur la paillasse propre afin d'éviter toute contamination,
    - l'alcool modifié afin de décontaminer le matériel, la hotte à flux laminaire et les surfaces.

Le conditionnement des différentes dilutions d'IDR est fait dans des flacons stériles.

4. Le circuit de fabrication des IDR à la PUI

A. L'analyse de faisabilité

Pour chaque ordonnance de nouveau TC, le pharmacien doit vérifier la faisabilité du test. Conformément aux BPP, cette étude de faisabilité permet d'apprécier, au vu de sa réalisation, la « conformité d'une préparation à l'état des connaissances scientifiques, médicales et techniques ». Une recherche bibliographique appropriée permet d'obtenir les données toxicologiques et cliniques relatives aux matières premières (substances actives et excipients) dans les ouvrages de références et les publications disponibles. Pour chaque nouveau test sous forme d'IDR prescrit, le pharmacien vérifie trois points (144) :

- La concentration de la solution pure : elle correspond à la concentration d'usage, soit la concentration de la solution ou la concentration de la solution après reconstitution du lyophilisat. Elle est déterminée en fonction de la concentration maximale autorisée administrée par la monographie du Vidal et les données bibliographiques disponibles sur l'utilisation de cette molécule en IDR.
- Le solvant. Il est choisi en s'appuyant sur les données bibliographiques et ouvrages de référence afin de garantir la compatibilité et la stabilité du principe actif. Ce solvant est le chlorure de sodium 0,9%, sauf incompatibilité connue.
- La non-toxicité du test. Le risque d'irritation est toléré mais doit être mentionné. Les données de la littérature et celles fournies par le laboratoire permettent de déterminer la toxicité d'une molécule (effets indésirables locaux tels que réactions au point d'injection, nécrose …).

B. La réception et la validation de l'ordonnance

La pharmacie reçoit les ordonnances directement par fax. L'interne les valide en disposant du nom et de l'âge du patient, mais ne dispose pas de l'historique des tests réalisés. Lors de la validation de l'ordonnance, il vérifie que les tests prescrits ne sont pas toxiques (prescription d'une dilution irritante par exemple).

C. L'édition des fiches de fabrication et l'inscription à l'ordonnancier

D'après l'article R 5125-45 et l'article R 5132-10 du Code de la Santé Publique, « toute réalisation ou délivrance par un pharmacien d'une préparation magistrale ou officinale fait immédiatement l'objet d'une transcription sur un livre-registre ou d'un enregistrement par tout système approprié. » Un numéro d'ordre est donné de façon chronologique à toute préparation. Les mentions obligatoirement transcrites ou enregistrées dans l'ordonnancier sont la date de la préparation, le nom du prescripteur, le nom du patient, le service demandeur, la composition de la préparation, la quantité réalisée et l'identification de la personne qui a réalisé la préparation. En cas de demande de toute autorité compétente, toutes ces informations sont retrouvées de façon rapide. L'ordonnancier doit être conservé pendant 10 ans.

Le PPH attribue un numéro d'ordonnancier pour chaque préparation réalisée, c'est-à-dire pour chaque dilution qu'il doit fabriquer. Par exemple, pour une série d'IDR prescrites jusqu'à la dilution 10^{-3}, le PPH attribue 4 numéros d'ordonnancier : un pour la solution pure et un pour chacune des 3 dilutions.

La fabrication des IDR est effectuée selon une procédure écrite et validée par le pharmacien. Elle est détaillée sur une fiche de fabrication que le PPH doit suivre.

A la PUI, les fiches de fabrication sont informatisées sur le logiciel Microsoft Office Excel®. Elles comportent les informations réglementaires selon les BPP (145) :

- les dénominations, dosages et forme pharmaceutique des préparations,
- le numéro d'ordonnancier,
- la date de réalisation,

- les noms de la (des) personne(s) ayant réalisé, contrôlé et libéré la préparation,
- la matière première utilisée (dénomination ou nom de la spécialité commerciale),
- les numéros de lot et péremption des matières premières utilisées (spécialités et solvant),
- un exemplaire de l'étiquette de chaque préparation est collé sur la fiche de préparation

Une fiche de fabrication correspond à une molécule testée. Certaines cellules des fichiers sont accessibles par le PPH : date de fabrication, numéro d'ordonnancier, nombre de dilutions prescrites, nom du patient. Les autres cellules sont protégées par un mot de passe et ne peuvent être modifiées que par le PH. Les calculs sont prédéfinis, ainsi que tous les volumes à prélever pour la réalisation des IDR.

Chaque préparation doit être étiquetée. L'étiquette doit comporter selon les articles R. 5125-4 et 46 du Code de la Santé Publique : la dénomination, le nom et adresse de la PUI, la dénomination de la préparation (voie d'administration et dosage en principe actif), le numéro d'ordonnancier, la date limite d'utilisation. La mention « fait le » mentionne la date de préparation et celle-ci doit être utilisée le jour même de la fabrication (144).

L'édition des étiquettes est automatique avec la fiche de fabrication, évitant ainsi la ressaisie des informations. Cette maitrise des documents et l'accès restreint à la modification permet la sécurisation du processus de fabrication.
À la fin de l'étape, le PPH possède une fiche de fabrication pour chaque molécule testée avec la planche d'étiquettes correspondante. Chaque dilution possède un étiquetage propre. Un exemplaire de chaque étiquette est collé sur l'ordonnancier, sur la fiche de fabrication et sur le conditionnement final.

D. La préparation des plateaux et du matériel nécessaire

Avant de lancer l'activité, il est indispensable de regrouper tout le matériel nécessaire à la fabrication de chaque série d'IDR dans un plateau : matière première, matériel nécessaire à la fabrication et flacons de conditionnement préalablement étiquetés. Le PPH prépare également un premier plateau qui sera indispensable à l'installation du poste de travail sous hotte. Ce plateau comprend des compresses stériles, un flacon de chlorure de sodium 0,9%, une prise d'air et une aiguille afin de pouvoir prélever dans le flacon de solvant.

E. La fabrication

Les préparations sont destinées à être administrées par voie intradermique, elles doivent être stériles et sont réalisées sous la hotte à flux d'air laminaire vertical. Toutes les étapes sont décrites dans les modes opératoires : le lavage des mains simple, la décontamination des paillasses et de la hotte, le lavage des mains hygiénique puis l'installation du poste de travail. Les manipulateurs ont l'obligation de suivre les instructions détaillées répertoriées dans le classeur des procédures.

Lors de la fabrication, deux manipulateurs sont présents. Le premier décontamine le matériel pour la fabrication, contrôle la manipulation, conditionne les préparations après fabrication. Le second manipulateur est celui qui fabrique les dilutions selon les instructions de la fiche de fabrication et qui manipule sous la hotte. Un contrôle en cours de fabrication est mis en place. Lors de chaque prélèvement, le volume prélevé, la solution mère dans laquelle a été effectué le prélèvement, la solution fille dans laquelle va être introduit le prélèvement, est contrôlé. Ces vérifications sont enregistrées au fur et à mesure de la progression, par apposition des initiales sur la fiche de fabrication. Il permet de garantir la qualité de la fabrication.

La fabrication des IDR relève d'un mécanisme de dilution au 1/10ème en série. L'opération de dilution permet d'obtenir à partir d'une solution de concentration supérieure une solution de concentration inférieure, grâce à une solution mère

préparée avec la spécialité et le diluant correspondant. Elle est diluée x fois avec le diluant pour avoir une solution à la concentration de 10^{-x}. À titre d'exemple, une ordonnance pour un patient prescrivant trois tests d'IDR d'amoxicilline à 10^{-1}, à 10^{-2} et 10^{-3} signifie qu'il s'agit d'une série dont le principe actif testé est l'amoxicilline et que la solution mère subit 3 dilutions successives.

A la fin de la fabrication, toutes les préparations étiquetées sont placées en quarantaine avec la fiche de fabrication complétée.

F. Le contrôle et la libération des IDR

A la fin de la fabrication, le pharmacien contrôle la fiche de fabrication qui doit être complétée : initiales des manipulateurs, numéros de lot, contrôles des volumes. Il contrôle également l'aspect général des préparations et la correspondance entre les préparations réalisées (molécule, dilutions) et la prescription médicale. Lorsque tout est conforme, le PH valide les préparations en apposant sa signature sur la fiche de fabrication et sur l'ordonnance, et les IDR sont dispensées au service de soin.

G. L'archivage et le bilan d'activité

A la fin de la journée d'activité, les ordonnances sont rangées avec les fiches de fabrications correspondantes. Un bilan d'activité mensuel est effectué à la fin du mois, puis les dossiers sont archivés à la pharmacie selon la réglementation en vigueur et conservés pendant 20 ans.

III. Objectifs

L'objectif de ce travail est de déterminer les coûts liés à la préparation des IDR par la pharmacie pour les classes chimiques prescrites par les médecins allergologues. Pour atteindre cet objectif nous avons réalisé un bilan d'activité des IDR.

IV. Matériels et méthodes

1. Définitions

Pour faciliter la compréhension, nous avons défini différents termes :

- Une dilution est le procédé qui consiste à obtenir une solution fille en prélevant un certain volume de la solution mère et en complétant avec du solvant. Pour le service d'allergologie, chaque dilution réalisée correspond à une dilution au 1/10ème de la solution mère. Au fur et à mesure des dilutions, chaque solution fille devient la solution mère pour la dilution qui suit.

- La solution pure est la première solution utilisée pour faire les dilutions successives.

- Une série d'IDR englobe toutes les dilutions successives effectuées à partir de la solution pure.

- La hauteur de dilution est le nombre de fois que la solution pure a été diluée.

2. Recueil des données

La première étape de notre étude consiste à analyser les dossiers de lots archivés à la pharmacie, afin de déterminer les molécules les plus prescrites. Le recueil a été effectué de janvier à septembre 2014.

Pour chaque série, les données ont été saisies sur un fichier Excel® relevant les informations suivantes :

- La date de prescription
- La molécule testée (DCI)
- La classe pharmacologique
- La hauteur de dilution

3. Détermination des coûts directs

La deuxième étape consiste à observer la fabrication des IDR à la pharmacie et à déterminer le coût direct lié à la fabrication.

Le coût de production complet est la somme des charges directes et des charges indirectes. Dans le cadre de ce travail, les charges indirectes, telles que les frais d'électricité et le temps de formation du personnel n'ont pas été déterminées. Ces coûts indirects sont en effet des postes de dépenses difficiles à observer et à calculer. Les charges directes peuvent quant à elles être imputées sans ambigüité à la production. Lors de notre étude, nous nous sommes intéressés aux coûts directs suivants :

- Le prix des matières premières
- Le prix du matériel nécessaire à la fabrication
- Le coût lié à la main d'œuvre du personnel

A. Les matières premières et le matériel nécessaire

Nous avons relevé le nom de la matière première utilisée pour chaque fabrication, ainsi que l'ensemble du petit matériel nécessaire à l'élaboration d'une

dilution. Les prix de chaque chimique, spécialité et du matériel nécessaire à la fabrication ont été relevés sur le logiciel Pharma™ (computer Engineering). Nous avons choisi de prendre le prix marché hors taxe (HT) du CHU de Nancy en 2014.

B. Le personnel

Afin de déterminer le coût relatif à la main d'œuvre du personnel, nous avons procédé en deux temps.

Nous avons d'abord déterminé le temps nécessaire à la fabrication. Pour cela, nous avons listé les différentes étapes de la fabrication, puis nous avons chronométré chaque étape de la fabrication pour plusieurs séries d'IDR, avec plusieurs manipulateurs différents. Les données ont été relevées sur un fichier Excel®, comprenant:

- La date de fabrication
- Le nombre de séries
- Le nombre de dilutions
- Les noms des manipulateurs
- Le temps de réalisation de chaque étape de fabrication
- Le nom du pharmacien effectuant le contrôle
- Le temps de contrôle

Nous avons ensuite fait la moyenne des temps recueillis pour chaque étape. Le temps de fabrication moyen est obtenu en faisant la somme des temps moyens de chaque étape de la fabrication. Le temps de contrôle moyen est obtenu en faisant la moyenne des temps de contrôle.

Enfin, nous avons multiplié le temps moyen de fabrication par le coût horaire moyen chargé du préparateur pour l'établissement. De la même façon nous avons multiplié le temps moyen de contrôle par le coût horaire moyen d'un praticien hospitalier.

Les coûts horaires ont été fournis par la Direction des Ressources Humaines de l'établissement (données 2014).

V. Résultats

1. Bilan d'activité

La pharmacie a réalisé 7536 dilutions en 2014. La figure 16 ci-dessous présente le nombre de préparations réalisées annuellement pour IDR de septembre 2010 à décembre 2014. Depuis quatre ans, nous observons une augmentation de la fabrication. Nous appelons « préparations pour IDR » toutes les solutions pures et dilutions fabriquées pour service d'allergologie.

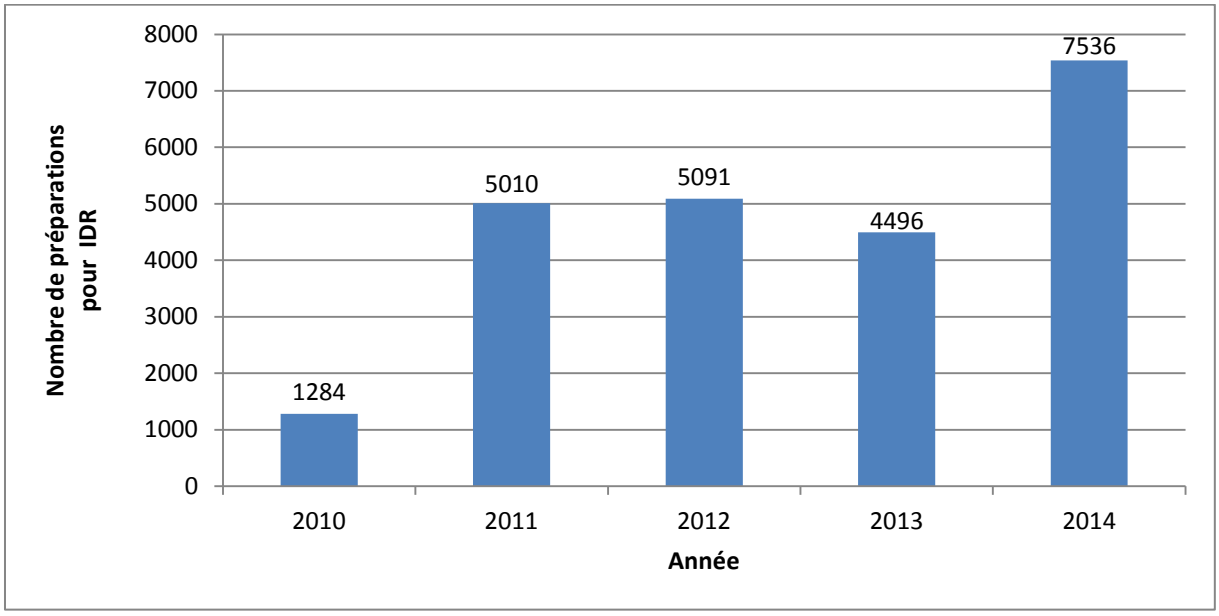


Figure 16 : Nombre de préparations pour IDR réalisées par la PUI du CHU de Nancy de 2010 à 2014

La figure 17 présente le détail des dilutions réalisées par mois de janvier à septembre 2014. Durant cette période, 1752 séries d'IDR ont été réalisées à la pharmacie avec 3837 dilutions.

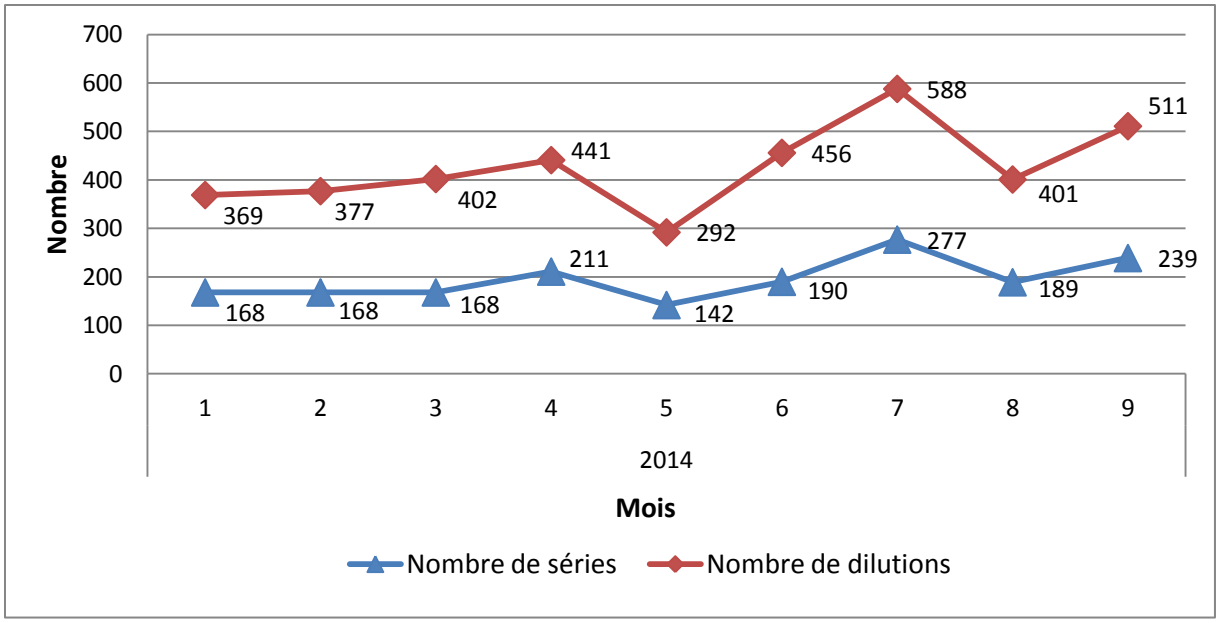


Figure 17 : Bilan d'activité de la préparation des IDR par la PUI du CHU de Nancy de janvier à septembre 2014

Nous observons sur le graphique une diminution de la fabrication en mai, juillet et août, ce qui correspond certainement aux jours fériés de mai et aux périodes de congés d'été.

Le tableau IX présente la répartition des IDR fabriquées de janvier à septembre 2014 par familles chimiques. Les principales classes sont : les anti-infectieux (33%), les produits de contraste (19%), les anesthésiques (16%), les anti-inflammatoires (11%), les héparines (6%), les antinéoplasiques (3%). La famille intitulée « autres » regroupe toutes les molécules testées ponctuellement (12%).

Tableau IX : Répartition par familles chimiques des IDR fabriqués de janvier à septembre 2014

Famille chimique	Nombre de séries	Répartition (%)
Anti-infectieux	575	33
Produits de contraste	334	19
Anesthésiques	289	16
Autres	208	12
Anti-inflammatoires	190	11
Héparines	104	6
Antinéoplasiques	52	3
Total général	**1752**	100

La figure 18 représente la répartition des familles chimiques par mois en 2014. Nous remarquons que la répartition reste sensiblement la même : les anti-infectieux et les produits de contraste représentent plus de 50% de la fabrication des IDR chaque mois (excepté en juillet).

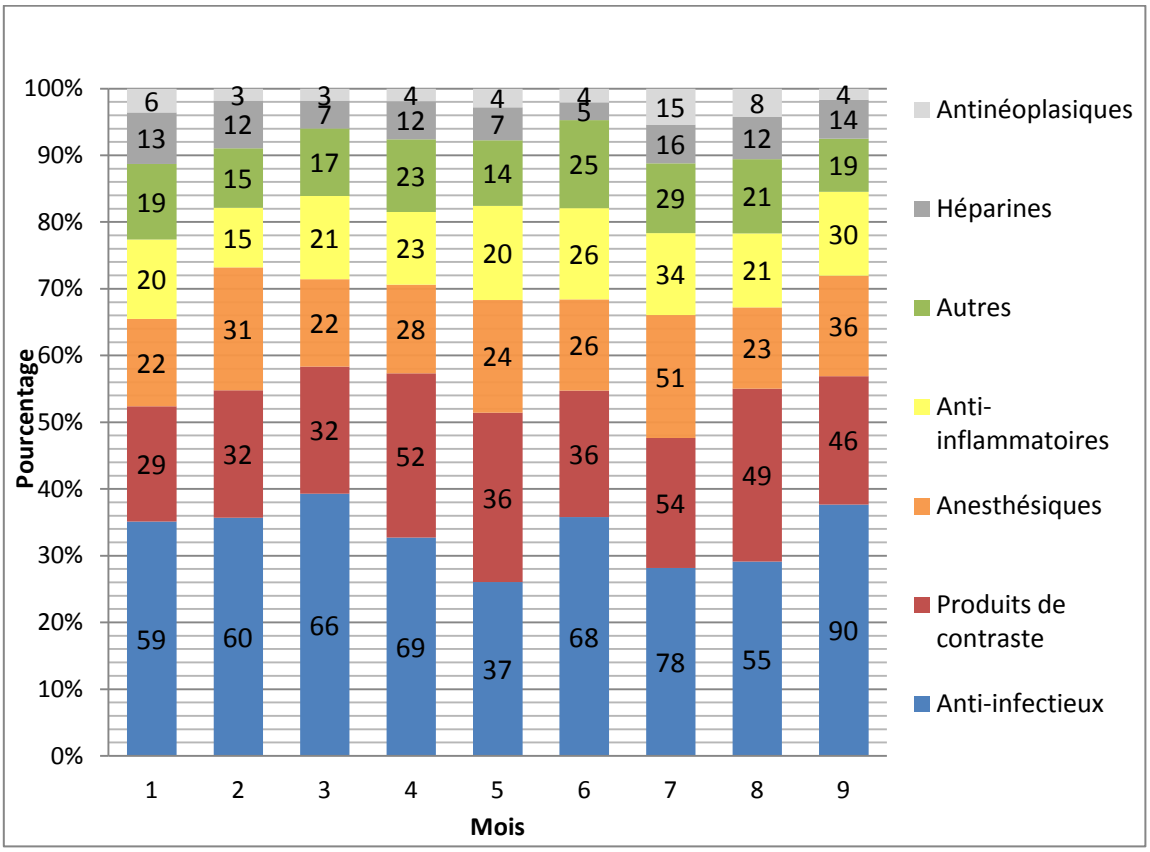


Figure 18 : Répartition des familles chimiques par mois en 2014

Nous détaillons la répartition de ces familles chimiques les plus fabriquées à la PUI, excepté la famille des anti-néoplasiques.

2. Familles chimiques les plus fabriquées à la PUI

A. Anti-infectieux

Durant la période étudiée, nous avons répertorié les différentes classes d'anti-infectieux fabriquées (Tableau X). Rappelons que les anti-infectieux représentent la plus grande proportion des IDR fabriqués à la PUI (33%).

Tableau X : Nombre de séries d'IDR d'anti-infectieux de janvier à septembre 2014

Classes d'anti-infectieux	Nombre de séries
Pénicillines	202
Céphalosporines	183
Autres	77
Fluoroquinolones	47
Macrolides	38
Carbapénèmes	28
Total général	575

Nous observons la dominance des deux classes de bêta-lactamines fabriquées: les pénicillines et les céphalosporines. En 2014, nous avons dénombré 202 séries d'IDR de pénicillines (soit 35% des anti-infectieux) et 183 séries d'IDR de céphalosporines (soit 32% des anti-infectieux). Nous avons choisi d'analyser plus précisément les molécules prescrites pour ces deux familles (Tableau XI).

Tableau XI : Nombre de séries de pénicillines et de céphalosporines réalisées de janvier à septembre 2014

Classes d'anti-infectieux	DCI	Nombre de séries
Pénicillines	Amoxicilline	54
	Penicilline G	43
	Amoxicilline - Acide clavulanique	38
	Cloxacilline	35
	Piperacilline - Tazobactam	31
	Ticarcilline - Acide clavulanique	1
Total des pénicillines		202
Céphalosporines	Ceftriaxone	51
	Cefazoline	39
	Cefotaxime	38
	Cefuroxime	37
	Cefoxitine	11
	Ceftazidime	7
Total des céphalosporines		183
Total général		385

DCI : dénomination commune internationale

Cinq médicaments de la famille des pénicillines sont testés de façon régulière. L'amoxicilline seule est la molécule la plus prescrite. L'association ticarcilline – acide clavulanique n'a été testé qu'une seule fois entre janvier et septembre 2014.

Dans la famille des céphalosporines, les molécules prescrites sont :

- Ceftriaxone, Céfotaxime, CSP de 3ème génération
- Cefazoline, une CSP de 1ère génération, la classe qui provoque le plus de réactions croisées.
- Cefuroxime, CSP 2ème génération

Les deux céphalosporines les moins testées sont la ceftazidime (3ème génération) et cefoxitine (2ème génération).

B. Produits de contraste

Intéressons-nous ensuite aux produits de contraste (PC). Ils représentent 19% des IDR fabriqués à la PUI du CHU de Nancy. La majorité d'entre eux sont les PCI (88% des PC). Les produits de contraste pour imagerie par résonnance magnétique ne représentent que 12% des PC (Tableau XII).

Tableau XII : Nombre de séries de produits de contraste réalisées de janvier à septembre 2014

Classes de PC	DCI	Nombre de séries
Produits de contraste pour imagerie par résonnance magnétique	Acide gadopentetique	11
	Acide gadobenique	11
	Acide gadoterique	11
	Gadoteridol	5
	Gadodiamide	2
Total des PC pour imagerie par résonnance magnétique		40
Produits de contraste iodés	Acide ioxaglique	40
	Iobitridol	40
	Iodixanol	40
	Iomeprol	34
	Ioversol	33
	Iohexol	33
	Iopamidol	32
	Acide ioxitalamique	21
	Acide diatrizoique	18
	Iopromide	3
Total des PCI		294
Total général		334

DCI : dénomination commune internationale – PC : produits de contraste – PCI : produits de contraste iodés

Les PCI ioniques de notre tableau sont l'acide ioxaglique, l'acide ioxitalamique et l'acide diatrizoique. Les PCI ioniques sont ceux qui induisent le plus de réactions d'HSA dans la littérature.

C. Anesthésiques

Nous avons regroupé les anesthésiques locaux et généraux, l'ensemble représente 16% des IDR fabriqués par la PUI (Tableau XIII). Les anesthésiques généraux sont les plus testés (80%). Nous les présentons dans 4 classes :

- Les myorelaxants à action périphérique, ou les curares (52%)
- Les anesthésiques généraux opioïdes (16%)
- Les anesthésiques généraux barbituriques (2%)
- Les autres anesthésiques, représentés ici par le thiopental (10%)

Le reste des IDR fabriqués à la pharmacie sont les anesthésiques locaux (20%).

Nous avons choisi de regrouper les anesthésiques généraux ensemble car le service d'allergologie teste les produits en même temps afin de trouver une alternative possible en cas d'allergie avérée à un produit donné. La morphine ne fait pas partie du tableau. Elle a les propriétés antalgique, analgésique, sédative et agoniste morphinique pur, elle n'est pas utilisée pour l'anesthésie elle-même mais pour l'analgésie post-opératoire. Elle fait cependant partie du groupe des morphiniques avec le sufentanil, le fentanyl, alfentanil et remifentanyl (146,147). Entre janvier et septembre 2014, 19 séries d'IDR de morphine ont été réalisées à la PUI, ce qui représente 109 dilutions soit 1% de toutes les préparations d'IDR fabriquées.

Tableau XIII : Nombre de séries d'anesthésiques réalisées de janvier à décembre 2014

Classes des anesthésiques	Sous-classe	DCI	Nombre de séries
Anesthésiques généraux	Curares	Atracurium	40
		Mivacurium	26
		Cisatracurium	25
		Rocuronium	25
		Suxamethonium	24
		Vecuronium	10
	Anesthésiques opioïdes	Sufentanil	28
		Fentanyl	8
		Remifentanil	6
		Alfentanil	5
	Autres anesthésiques généraux	Propofol	28
		Ketamine	2
	Anesthésique barbiturique non associé	Thiopental	5
Total des AG			232
Anesthésiques locaux	Anesthésiques locaux	Lidocaine 1%	13
		Bupivacaine	12
		Ropivacaine	7
		Mepivacaine	6
		Articaine	6
		Lidocaine 2%	5
		Procaine	2
		Articaine - Epinephrine 1/100 000	2
		Lidocaine - Epinephrine 2%	2
		Lidocaine - Epinephrine 1%	1
		Articaine - Epinephrine 1/120 000	1
Total des AL			57
Total général			289

DCI : dénomination commune internationale – AG : anesthésiques généraux – AL : anesthésiques locaux

D. Anti-inflammatoires

Nous avons regroupé les anti-inflammatoires (11% des IDR fabriquées à la PUI). Parmi eux, 39% sont des AINS et 61% sont des anti-inflammatoires stéroïdiens ou corticoïdes (Tableau XIV).

Tableau XIV : Nombre de séries d'anti-inflammatoires réalisées de janvier à septembre 2014

Classes des anti-inflammatoires	DCI	Nombre de séries
AINS	Ketoprofene	22
	Acide acetylsalicylique	17
	Piroxicam	16
	Diclofenac	15
	Ibuprofene	4
Total des AINS		74
Corticoïdes	Methylprednisolone	25
	Betamethasone (CELESTENE)	19
	Betamethasone (DIPROSTENE)	16
	Prednisolone	14
	Dexamethasone	12
	Cortivazol	11
	Hydrocortisone	10
	Triamcinolone	9
Total des corticoïdes		116
Total général		190

DCI : dénomination commune internationale – AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien

Dans la famille des AINS, les molécules les plus souvent testées sont les molécules de ketoprofene, d'acide acetylsalicylique, de piroxicam et de diclofenac. L'ibuprofene n'est que peu fabriqué, en raison du coût élevé de la matière première sous forme injectable (148,6671 € HT pour une ampoule).

Dans la famille des corticoïdes, les principales molécules fabriquées sont la betamethasone et la methylprednisolone. Les cinq autres molécules sont testées moins souvent, mais toutes de façon assez homogène. Notons que la

betamethasone est testée sous la forme betamethasone dipropionate (DIPROSTENE) et sous la forme betamethasone phosphate sodique (CELESTENE).

E. Héparines

Les héparines représentent 6% des IDR fabriquées à la PUI (Tableau XV). Nous avons choisi de regrouper ensemble les héparines avec les héparinoïdes et le pentasaccharide de synthèse, qui sont tous des anti-thrombotiques.

Tableau XV : Nombre de séries d'héparines réalisées de janvier à septembre 2014

Classes des anti-thrombotiques	DCI	Nombre de séries
Héparines	Enoxaparine	17
	Nadroparine	16
	Tinzaparine	16
	Heparine calcique	16
	Heparine sodique	15
Autres antithrombotiques	Fondaparinux	14
Héparinoïdes	Danaparoide	10
Total général		104

DCI : dénomination commune internationale

3. Coût direct de la fabrication des IDR

Le coût direct de fabrication des IDR sera présenté par des exemples d'ordonnances prescrits chez les patients

Il a été déterminé en deux étapes :

- détermination du coût lié à la main d'œuvre par mesure du temps nécessaire à la fabrication, puis par une valorisation des données,
- détermination du coût lié au matériel nécessaire à la fabrication et aux matières premières.

La somme des dépenses nous a ensuite permis de déterminer le coût direct de la fabrication des IDR.

A. Coût de la main d'œuvre

Nous avons défini et mesuré trois types de temps :

- Le temps incompressible nécessaire à chaque fois que l'activité est réalisée. Il s'agit du temps d'installation et des opérations de décontamination des postes de travail en début et fin d'activité.
- le temps qui est « série-dépendant ». Ce temps de fabrication dépend du nombre de séries à réaliser : plus il y a de molécules à tester pour le patient, plus le temps nécessaire à la fabrication est important. Les étapes concernées sont : l'édition des fiches de fabrication, l'inscription à l'ordonnancier, la préparation des plateaux, le relevé des numéros de lots et dates de péremption et la décontamination des plateaux.
- le temps qui est « dilution-dépendant ». Plus le nombre de dilutions prescrites est important et plus ce temps est important. L'étape de fabrication sous hotte est directement impactée.

Nous avons distingué les temps relatifs au préparateur en pharmacie hospitalière (PPH) de ceux du pharmacien (PH) afin de faire correspondre le taux horaire correspondant. Nous avons également pris en compte que la préparation des tests allergologiques nécessite la présence de deux PPH, nous avons donc additionné les temps mesurés.

Les moyennes des temps correspondants sont présentées dans les tableaux suivant, ainsi que les durées minimum et maximum. Les valeurs ont été obtenues par chronométrage de 17 matinées de fabrication, ce qui correspond à 187 plateaux, 457 dilutions réalisées, 8 manipulateurs PPH et 2 PH.

a) Temps relatif au préparateur en pharmacie hospitalière

Les tableaux XVI à XVIII présentent les temps mesurés. Certains peuvent paraitre élevés, mais rappelons que les étapes de préparation nécessitent la présence de deux PPH, ce qui multiplie les temps par deux.

Tableau XVI : Temps nécessaire pour les étapes incompressibles de fabrication

Personnel concerné : préparateur en pharmacie hospitalière (PPH)

Étapes incompressibles	Temps moyen (min)	Temps mini (min)	Temps maxi (min)
Préparation de la paillasse	5,94	5,00	12,00
Lavage des mains	8,63	6,00	12,00
Décontamination de la hotte	2,95	2,00	7,00
Installation du poste de travail sous hotte	2,19	1,00	5,00
Prélèvements microbiologiques d'air et de surface	3,21	1,00	6,00
Décontamination de la hotte	2,95	2,00	7,00
Total	**25,86**	17,00	49,00

min : minute – mini : minimum – maxi : maximum

L'étape de préparation de la paillasse comprend : l'entrée dans la pièce de préparation, le lavage simple des mains afin d'éliminer la flore transitoire de la

peau (30 secondes au savon et à l'eau courante), la mise en place de gants non stériles, la décontamination de la paillasse de travail.

Le lavage des mains est l'étape suivante. Il s'agit d'un lavage hygiénique des mains pour éliminer la flore résidente de la peau (friction de 1 minute avec un savon antiseptique). L'étape se termine par la mise en place de deux paires de gants stériles selon la procédure en place.

La décontamination de la hotte est faite à la pharmacie avec de l'alcool et des compresses selon la procédure mise en place par le PH.

L'installation du poste de travail sous hotte comprend la sortie du matériel du premier plateau et le placement du matériel sous le flux de façon identique à chaque activité.

Les prélèvements microbiologiques de surface sont réalisés après chaque fin d'activité avec l'apposition d'une gélose pendant 1 min sur le plan de travail sous la hotte. Les prélèvements d'air sont réalisés une fois par semaine. Ces prélèvements sont effectués à l'aide d'un applicateur de géloses et d'un biocollecteur, permettant des prélèvements standardisés et reproductibles.

Tableau XVII : Temps nécessaire pour les étapes dépendantes du nombre de séries à réaliser, temps rapporté à 1 plateau d'IDR soit 1 série

Personnel concerné : préparateur en pharmacie hospitalière

Etapes séries-dépendantes	Temps moyen (min)	Temps mini (min)	Temps maxi (min)
Edition des fiches de fabrication	1,00	0,67	1,47
Inscription à l'ordonnancier	0,83	0,33	1,50
Préparation des plateaux, collecte du matériel nécessaire, relevé des numéros de lot et dates de péremption	3,00	1,43	7,11
Décontamination des plateaux	2,37	1,43	3,38
Total	**7,20**	3,86	13,46

min : minute – mini : minimum – maxi : maximum

Tableau XVIII: Temps nécessaire pour les étapes dépendantes du nombre de dilutions

<u>Personnel concerné</u> : préparateur en pharmacie hospitalière

Etapes dilution-dépendantes	Temps (min)	Temps mini (min)	Temps maxi (min)
Fabrication d'une dilution 10^{-1}	3,77	2,00	6,00
Fabrication d'une dilution 10^{-2}	5,16	3,00	12,00
Fabrication d'une dilution 10^{-3}	6,45	3,00	12,00
Fabrication d'une dilution 10^{-4}	7,00	5,00	10,00
Fabrication d'une dilution 10^{-5}	9,00	8,00	10,00

min : minute – mini : minimum – maxi : maximum

Nous avons également mesuré le temps nécessaire à la reconstitution des spécialités. Pour certains médicaments (antibiotiques par exemple), le temps de préparation est augmenté d'un temps de reconstitution. Les reconstitutions des solutions mères, s'il y en a, sont toujours réalisées en première étape juste après l'installation. Ceci permet aux poudres de pouvoir se dissoudre correctement, en attendant le lancement de fabrication de la série d'IDR. Ce temps a été mesuré sur 7 matinées d'IDR, pour 2 PPH. Le temps moyen de reconstitution est de 10 minutes en moyenne (minimum : 8 min; maximum : 12 min).

b) Temps relatif au pharmacien

Lors de la fabrication, le pharmacien n'intervient qu'à l'étape de contrôle et de libération des préparations. Le tableau XIX présente les résultats. Les mesures ont été effectuées 15 fois, avec 2 PH différents.

Tableau XIX : Temps nécessaire au contrôle et à la libération des préparations, rapporté à 1 plateau d'IDR soit 1 série

<u>Personnel concerné</u> : pharmacien

Étapes séries-dépendantes	Temps (min)	Temps mini (min)	Temps maxi (min)
Contrôle pharmacien	**1,83**	0,67	3,50

min : minute – mini : minimum – maxi : maximum

c) Équation

A l'aide de nos relevés, nous avons pu établir une équation pour déterminer le temps de préparation. Le tableau XX récapitule les temps nécessaires pour chaque étape du PPH, le tableau XXI pour le PH.

Tableau XX : Temps de fabrication des IDR pour le préparateur en pharmacie hospitalière PPH

Étapes du PPH	Installation	Manipulation	Reconstitution	Opérations annexes
Temps (min)	25,86	3,77 x a	± 10	7,20 x f
		5,16 x b		
		6,45 x c		
		7,00 x d		
		9,00 x e		

min : minute - a : nombre de molécules à dilution 10^{-1} - b : nombre de molécules à dilution 10^{-2} - c : nombre de molécules à dilution 10^{-3} - d : nombre de molécules à dilution 10^{-4} - e : nombre de molécules à dilution 10^{-5} – f : nombre total de plateaux

Sous l'appellation « Opérations annexes », les étapes dépendantes du nombre de séries sont regroupées. Il s'agit des étapes listées dans le tableau XVII, comme l'édition des fiches de fabrication et la préparation des plateaux par exemple.

Tableau XXI : Temps de contrôle et de libération des IDR pour le pharmacien hospitalier PH

Étapes du PH	Contrôle
Temps (min)	1,83 x f

min : minute – f : nombre total de plateaux

Prenons un exemple : la PUI doit réaliser pour un patient les préparations sur ordonnance, comprenant 4 séries d'IDR avec une étape de reconstitution. Une série est réalisée jusqu'à 10^{-1} et 3 séries jusqu'à 10^{-2}.

Le temps de fabrication du PPH est de :

$$Temps\ PPH = 25{,}86 + (3{,}77 \times 1) + (5{,}16 \times 3) + 10 + (7{,}20 \times 4), \text{ soit } 83{,}91 \text{ min}$$

Le temps de contrôle du PH est de :

$$Temps\ PH = 1{,}83 \times 4, \text{ soit } 7{,}32 \text{ min}$$

d) Obtention du coût de la main d'œuvre

Le temps obtenu grâce à l'équation doit être multiplié par le coût horaire du personnel afin de calculer le coût de la main d'œuvre. Le tableau XXII récapitule les coûts horaires moyens retenus en 2014 pour le personnel.

Tableau XXII : Coûts horaires moyens du personnel en 2014

Personnel	PPH	PH
Coût brut (€/h)	25,31	54,92

€ : euros - h : heure

Continuons avec notre exemple, le coût relatif au PPH est de :

$$Coût\ PPH = \frac{25{,}31 \times 83{,}91}{60}, \text{ soit } 35{,}40€$$

Le coût relatif au PH est de :

$$Coût\ PH = \frac{54{,}92 \times 7{,}32}{60}, \text{ soit } 6{,}70€$$

Nous obtenons un coût total de main d'œuvre égale à :

$$Coût\ de\ la\ main\ d'oeuvre = Coût\ PPH + Coût\ PH = 35{,}40 + 6{,}70, \text{ soit } 42{,}10€$$

B. Coût du matériel

Nous avons listé le petit matériel nécessaire à la fabrication des IDR en fonction :

- du nombre de séries à fabriquer. Par exemple, il faut comptabiliser un plateau stérile par série d'IDR.
- du nombre de dilutions à fabriquer. Par exemple, il faut comptabiliser une seringue de tuberculine pour chaque prélèvement de la solution mère à la solution fille. Les seringues à tuberculine sont utilisées pour un seul prélèvement afin de ne pas contaminer les solutions suivantes (qui sont de moins en moins concentrées).

Le matériel nécessaire à la fabrication des IDR en fonction du nombre de séries et du nombre de dilutions est récapitulé dans les tableaux XXIII et XXIV.

Tableau XXIII : Matériel nécessaire par série d'IDR

Matériel nécessaire	Quantité nécessaire par série	Prix unitaire HT au CHU Nancy (€) en 2014
1 plateau vide blanc 18x26x5cm	1	0,7119
1 flacon stérile en verre 5 mL	1	1,4780
1 seringue 2 pièces 10 mL	1	0,0281
1 seringue 2 pièces 5 mL	1	0,0200
1 aiguille 40-80 orange	1	0,0180
1 aiguille 40-12 rose	2	0,0121
1 sachet de 5 compresses NT 10x10 cm	1	0,0096

HT : hors taxe – € : euros – mL : millilitres – NT : non tissé

Le plateau stérile regroupe tout le matériel nécessaire à la fabrication d'une série d'IDR. Il regroupera aussi toutes les dilutions une fois fabriquées. Un flacon stérile est utilisé comme conditionnement pour la solution pure, qui est prélevée du flacon de matière première grâce à la seringue de 5 mL. La seringue de 10 mL permet le prélèvement du solvant. L'aiguille orange permet l'insertion de la seringue. Les aiguilles roses sont les prises d'air pour le flacon de diluant et le flacon de solution pure. Un sachet de 5 compresses est utilisé en moyenne à la pharmacie pour la décontamination du matériel nécessaire à la fabrication d'une série d'IDR. Le total du matériel pour une série d'IDR s'élève à 2,2898€ HT.

Tableau XXIV : Matériel nécessaire par dilution

Matériel nécessaire	Quantité nécessaire par dilution	Prix unitaire HT au CHU Nancy (€) en 2014
1 mL NaCl 0,9%	4,5	0,0066
1 flacon stérile en verre 5 mL	1	1,4780
1 aiguille 40-08 orange	1	0,0180
1 seringue à tuberculine 1mL	1	0,0620

HT : hors taxe – € : euros – mL : millilitres – NaCl : chlorure de sodium

Le flacon stérile en verre est le conditionnement final de la fabrication. Il contient le principe actif et le diluant (le chlorure de sodium 0,9%). La seringue à tuberculine de 1 mL permet le prélèvement de la solution mère à la solution fille. Le total du matériel pour une dilution s'élève à 1,5877€ HT.

D'autre part, il existe également du matériel qui est comptabilisé une seule fois pour toute l'activité de fabrication. Par exemple, il est nécessaire de prendre en compte l'alcool et les deux paquets de compresses utilisés pour la décontamination de la hotte en début et fin d'activité. Il regroupe également les éléments pour l'installation des deux PPH (Tableau XXV).

Le PPH sous hotte nécessite pour l'installation de son poste sous hotte :

- un flacon d'eau stérile Versol, qui sert de container à aiguilles une fois vidé,
- une cupule pour recueillir l'eau stérile
- un plateau stérile, utilisé pour stocker les déchets sous flux (emballage primaires des seringues, compresses usagées …)

Le PPH en dehors du flux nécessite pour l'installation de son poste sur paillasse :

- un champ stérile
- un flacon d'alcool 60° pour la décontamination du matériel pour la fabrication des plateaux

Tableau XXV : Matériel nécessaire à l'installation de l'activité de fabrication

Matériel nécessaire	Quantité nécessaire par activité	Prix unitaire HT au CHU Nancy (€) en 2014
1 champ soin 75x90 cm	1	0,2395
1 eau stérile versol 500 mL flacon	1	0,4400
1 cupule polypro graduée 1 000 mL	1	0,6403
1 flacon alcool coloré 60° 125 mL	1	0,6300
1 sachet de 5 compresses NT 10x10cm	2	0,0096
1 plateau vide blanc 18x26x5cm	1	0,7119

HT : hors taxe – € : euros – mL : millilitres – NT : non tissées

Le coût du plateau d'installation s'élève à 2,6809€ HT.

C. Coût de la matière première

Le tableau en annexe, intitulé « Prix des matières premières au CHU de Nancy en 2014 » récapitule toutes les matières premières utilisées lors de la fabrication des principaux IDR à la PUI de Nancy. Les prix unitaires affichés sont les prix fournisseurs HT extraits du logiciel Pharma™ (Computer Engineering).

D. Calculs de coût avec des ordonnances-types

Nous avons sélectionné plusieurs ordonnances prescrites par les médecins allergologues afin de déterminer le coût direct de fabrication. La sélection s'est portée sur des ordonnances régulièrement rédigées, assez représentatives de l'activité. Pour chaque ordonnance, les molécules sont prescrites à différentes dilutions. Dans la plupart des cas, elles font partie de la même classe pharmacologique. Ainsi, pour faciliter la compréhension, nous les avons identifiées selon leur classe pharmacologique (Figures 19 à 28).

Nous avons relevé pour chaque ordonnance le nombre de molécules à tester, correspondant au nombre de plateaux et le nombre total de dilutions à réaliser.

Les différents coûts ont été déterminés selon les indications précédentes. Nous avons isolé le coût du conditionnement en flacon stérile. Nous avons choisi de comptabiliser le plateau d'installation pour chaque ordonnance. Nous avons pris en compte le temps de reconstitution pour l'ordonnance bêta-lactamine 1 et bêta-lactamine 2. Un tableau final XXVI récapitule les montants des différents postes de dépenses pour chaque ordonnance.

Matières premières

Molécule	Concentration de la solution pure (/mL)	Nombre de dilutions	Prix unitaire (€)*
Cloxacilline	20 mg	3	0,8500
Benzylpenicilline	1 MUI	3	4,0000
Amoxicilline	200 mg	3	0,8400
Cefotaxime	250 mg	3	0,5100
Ceftriaxone	200 mg	4	0,4950
Amoxicilline – Acide clavulanique	200 mg (amoxicilline)	3	0,8954
		T	7,5904

Soit 19 dilutions pour 6 plateaux

Conditionnement

Dénomination		Prix unitaire (€)*	Quantité	Prix total (€)*
Flacon stérile verre 5 mL		1,4780	25	36,9500
	Dilutions	1,4780	19	28,0820
	Solutions pures	1,4780	6	8,8680
			T	36,9500

Matériel de fabrication

Dénomination		Prix unitaire (€)*	Quantité	Prix total (€)*
Matériel nécessaire par série		0,8118	6	4,8708
	1 plateau vide blanc 18x26x5 cm	0,7119	6	4,2714
	1 seringue 2 pièces 10 mL	0,0281	6	0,1686
	1 seringue 2 pièces 5 mL	0,0200	6	0,1200
	1 aiguille 40-08 orange	0,0180	6	0,1080
	1 aiguille 40-12 rose	0,0121	12	0,1452
	1 sachet de 5 compresses NT 10x10 cm	0,0096	6	0,0576
Matériel nécessaire par dilution		0,1097	19	2,0843
	1 mL NaCl 0,9% injectable	0,0066	85,5	0,5643
	1 aiguille 40-08 orange	0,0180	19	0,3420
	1 seringue à tuberculine 1 mL	0,0620	19	1,1780
Matériel d'installation		2,6809	1	2,6809
			T	9,6360

Main d'œuvre

Opérateur	Temps (min)	Coût (€/h)	Coût (€)
PPH	118,31	25,31	49,9071
PH	10,98	54,92	10,0504
		T	59,9575

Récapitulatif

Postes de dépenses	Coût (€)	%
Matières premières	7,59	7
Conditionnement stérile	36,95	32
Matériel de fabrication	9,64	8
Main d'œuvre	59,96	53
Total	114,14	100

Figure 19 : Récapitulatif du coût lié à la préparation des IDR – Bêta-lactamine 1

« Données CHU Nancy 2014 – Comptabilité Pharmacie – Direction des Ressources Humaines » * Prix HT CHU Nancy 2014

mg : milligrammes – mL : millilitres – cm : centimètres – min : minutes – h : heure – NT : non tissé – NaCl : chlorure de sodium

Matières premières

Molécule	Concentration de la solution pure (mg/mL)	Nombre de dilutions	Prix unitaire (€)*
Cefazoline	200	2	0,6000
Cefuroxime	250	2	0,6000
Ceftriaxone	200	2	0,4950
Imipeneme – Cilastatine	5 (en imipeneme)	2	3,1900
Piperacilline – Tazobactam	33,33 (en piperacilline)	2	1,2900
Amoxicilline	200	2	0,8400
		T	7,0150

Soit 12 dilutions pour 6 plateaux

Conditionnement

Dénomination		Prix unitaire (€)*	Quantité	Prix total (€)*
Flacon stérile verre 5 mL		1,4780	18	26,6040
	Dilutions	1,4780	12	17,7360
	Solutions pures	1,4780	6	8,8680
			T	26,6040

Matériel de fabrication

Dénomination		Prix unitaire (€)*	Quantité	Prix total (€)*
Matériel nécessaire par série		0,8118	6	4,8708
	1 plateau vide blanc 18x26x5 cm	0,7119	6	4,2714
	1 seringue 2 pièces 10 mL	0,0281	6	0,1686
	1 seringue 2 pièces 5 ml	0,0200	6	0,1200
	1 aiguille 40-08 orange	0,0180	6	0,1080
	1 aiguille 40-12 rose	0,0121	12	0,1452
	1 sachet de 5 compresses NT 10x10 cm	0,0096	6	0,0576
Matériel nécessaire par dilution		0,1097	12	1,3164
	1 mL NaCl 0,9% injectable	0,0066	54	0,3564
	1 aiguille 40-08 orange	0,0180	12	0,2160
	1 seringue à tuberculine 1 mL	0,0620	12	0,7440
Matériel d'installation		2,6809	1	2,6809
			T	8,8681

Main d'œuvre

Opérateur	Temps (min)	Coût (€/h)	Coût (€)
PPH	110,02	25,31	46,4101
PH	10,98	54,92	10,0504
		T	56,4605

Récapitulatif

Postes de dépenses	Coût (€)	%
Matières premières	7,02	7
Conditionnement stérile	26,60	27
Matériel de fabrication	8,87	9
Main d'œuvre	56,46	57
Total	98,95	100

Figure 20 : Récapitulatif du coût lié à la préparation des IDR – Bêta-lactamine 2

« Données CHU Nancy 2014 – Comptabilité Pharmacie – Direction des Ressources Humaines » * Prix HT CHU Nancy 2014

mg : milligrammes – mL : millilitres – cm : centimètres – min : minutes – h : heure – NT : non tissé – NaCl : chlorure de sodium

Matières premières

Molécule	Concentration de la solution pure (mg/mL)	Nombre de dilutions	Prix unitaire (€)*
Acide ioxitalamique	350	2	7,5000
Iobitridol	350	2	2,0000
Iopamidol	370	2	3,6720
Iodixanol	320	2	5,0000
Iohexol	300	2	9,0000
Acide ioxaglique	320	2	3,2000
Iomeprol	300	2	3,5770
Ioversol	350	2	7,2005
Soit 16 dilutions pour 8 plateaux		T	41,1495

Conditionnement

Dénomination		Prix unitaire (€)*	Quantité	Prix total (€)*
Flacon stérile verre 5 mL		1,4780	24	35,4720
	Dilutions	1,4780	16	23,6480
	Solutions pures	1,4780	8	11,8240
			T	35,4720

Matériel de fabrication

Dénomination		Prix unitaire (€)*	Quantité	Prix total (€)*
Matériel nécessaire par série		0,8118	8	6,4944
	1 plateau vide blanc 18x26x5 cm	0,7119	8	5,6952
	1 seringue 2 pièces 10 mL	0,0281	8	0,2248
	1 seringue 2 pièces 5 mL	0,0200	8	0,1600
	1 aiguille 40-08 orange	0,0180	8	0,1440
	1 aiguille 40-12 rose	0,0121	16	0,1936
	1 sachet de 5 compresses NT 10x10 cm	0,0096	8	0,0768
Matériel nécessaire par dilution		0,1097	16	1,7552
	1 mL NaCl 0,9% injectable	0,0066	72	0,4752
	1 aiguille 40-08 orange	0,0180	16	0,2880
	1 seringue à tuberculine 1 mL	0,0620	16	0,9920
Matériel d'installation		2,6809	1	2,6809
			T	10,9305

Main d'œuvre

Opérateur	Temps (min)	Coût (€/h)	Coût (€)
PPH	124,74	25,31	52,6195
PH	14,64	54,92	13,4005
		T	66,0200

Récapitulatif

Postes de dépenses	Coût (€)	%
Matières premières	41,15	27
Conditionnement stérile	35,47	23
Matériel de fabrication	10,93	7
Main d'œuvre	66,02	43
Total	153,57	100

Figure 21 : Récapitulatif du coût lié à la préparation des IDR – Produits de contraste iodés

« Données CHU Nancy 2014 – Comptabilité Pharmacie – Direction des Ressources Humaines » * Prix HT CHU Nancy 2014

mg : milligrammes – mL : millilitres – cm : centimètres – min : minutes – h : heure – NT : non tissé – NaCl : chlorure de sodium

Matières premières

Molécule	Concentration de la solution pure (mg/mL)	Nombre de dilutions	Prix unitaire (€)*
Cisatracurium	2	2	1,1800
Atracurium	10	3	2,2000
Suxamethonium	10	2	1,6100
Rocuronium	10	2	4,9580
Vecuronium	2	2	5,8500
Mivacurium	2	3	6,7200
Propofol	10	2	1,5000
Sufentanil	0,05	1	0,7600
Soit 17 dilutions pour 8 plateaux		T	24,7780

Conditionnement

Dénomination		Prix unitaire (€)*	Quantité	Prix total (€)*
Flacon stérile verre 5 mL		1,4780	25	36,9500
	Dilutions	1,4780	17	25,1260
	Solutions pures	1,4780	8	11,8240
			T	36,9500

Matériel de fabrication

Dénomination		Prix unitaire (€)*	Quantité	Prix total (€)*
Matériel nécessaire par série		0,8118	8	6,4944
	1 plateau vide blanc 18x26x5 cm	0,7119	8	5,6952
	1 seringue 2 pièces 10 mL	0,0281	8	0,2248
	1 seringue 2 pièces 5 mL	0,0200	8	0,1600
	1 aiguille 40-08 orange	0,0180	8	0,1440
	1 aiguille 40-12 rose	0,0121	16	0,1936
	1 sachet de 5 compresses NT 10x10 cm	0,0096	8	0,0768
Matériel nécessaire par dilution		0,1097	17	1,8649
	1 ml NaCl 0,9% injectable	0,0066	76,5	0,5049
	1 aiguille 40-08 orange	0,0180	17	0,3060
	1 seringue à tuberculine 1 mL	0,0620	17	1,0540
Matériel d'installation		2,6809	1	2,6809
			T	11,0402

Main d'œuvre

Opérateur	Temps (min)	Coût (€/h)	Coût (€)
PPH	125,93	25,31	53,1215
PH	14,64	54,92	13,4005
		T	66,5220

Récapitulatif

Postes de dépenses	Coût (€)	%
Matières premières	24,78	18
Conditionnement stérile	36,95	26
Matériel de fabrication	11,04	8
Main d'œuvre	66,52	48
Total	139,29	100

Figure 22 : Récapitulatif du coût lié à la préparation des IDR – Anesthésiques généraux

Données CHU Nancy 2014 – Comptabilité Pharmacie – Direction des Ressources Humaines » * Prix HT CHU Nancy 2014

mg : milligrammes – mL : millilitres – cm : centimètres – min : minutes – h : heure – NT : non tissé – NaCl : chlorure de sodium

Matières premières

Molécule	Concentration de la solution pure (mg/mL)	Nombre de dilutions	Prix unitaire (€)*
Bupivacaine	5	2	0,5000
Mepivacaine	10	2	3,0600
Procaine	10	2	0,3500
Articaine	40	2	0,0000
Articaine - Epinephrine 1/100 000	40	2	0,1762
Articaine - Epinephrine 1/120 000	40	2	0,1764
Lidocaine 1%	10	1	0,8700
		T	5,1326

Soit 13 dilutions pour 7 plateaux

Conditionnement

Dénomination		Prix unitaire (€)*	Quantité	Prix total (€)*
Flacon stérile verre 5 mL		1,4780	20	29,5600
	Dilutions	1,4780	13	19,2140
	Solutions pures	1,4780	7	10,3460
			T	29,5600

Matériel de fabrication

Dénomination		Prix unitaire (€)*	Quantité	Prix total (€)*
Matériel nécessaire par série		0,8118	7	5,6826
	1 plateau vide blanc 18x26x5 cm	0,7119	7	4,9833
	1 seringue 2 pièces 10 mL	0,0281	7	0,1967
	1 seringue 2 pièces 5 mL	0,0200	7	0,1400
	1 aiguille 40-08 orange	0,0180	7	0,1260
	1 aiguille 40-12 rose	0,0121	14	0,1694
	1 sachet de 5 compresses NT 10x10 cm	0,0096	7	0,0672
Matériel nécessaire par dilution		0,1097	13	1,4261
	1 mL NaCl 0,9% injectable	0,0066	58,5	0,3861
	1 aiguille 40-08 orange	0,0180	13	0,2340
	1 seringue à tuberculine 1 mL	0,0620	13	0,8060
Matériel d'installation		2,6809	1	2,6809
			T	9,7896

Main d'œuvre

Opérateur	Temps (min)	Coût (€/h)	Coût (€)
PPH	110,99	25,31	46,8193
PH	12,81	54,92	11,7254
		T	58,5447

Récapitulatif

Postes de dépenses	Coût (€)	%
Matières premières	5,13	5
Conditionnement stérile	29,56	29
Matériel de fabrication	9,79	9
Main d'œuvre	58,54	57
Total	103,02	100

Figure 23 : Récapitulatif du coût lié à la préparation des IDR – Anesthésiques locaux

« Données CHU Nancy 2014 – Comptabilité Pharmacie - Direction des Ressources Humaines » * Prix HT CHU Nancy 2014

mg : milligrammes – mL : millilitres – cm : centimètres – min : minutes – h : heure – NT : non tissé – NaCl : chlorure de sodium

Matières premières

Molécule	Concentration de la solution pure (mg/mL)	Nombre de dilutions	Prix unitaire (€)*
Methylprednisolone	100	2	0,9200
Betamethasone (CELESTENE)	4	2	1,0400
Betaméthasone (DIPROSTENE)	7	2	3,9800
Cortivazol	2,5	2	3,9300
Triamcinolone	40	2	1,5500
Prednisolone	25	2	2,1500
Hydrocortisone	100	3	5,8300
Dexamethasone	4	2	0,6000
Soit 17 dilutions pour 8 plateaux		T	20,0000

Conditionnement

Dénomination		Prix unitaire (€)*	Quantité	Prix total (€)*
Flacon stérile verre 5 mL		1,4780	25	36,9500
	Dilutions	1,4780	17	25,1260
	Solutions pures	1,4780	8	11,8240
			T	36,9500

Matériel de fabrication

Dénomination		Prix unitaire (€)*	Quantité	Prix total (€)*
Matériel nécessaire par série		0,8118	8	6,4944
	1 plateau vide blanc 18x26x5 cm	0,7119	8	5,6952
	1 seringue 2 pièces 10 mL	0,0281	8	0,2248
	1 seringue 2 pièces 5 mL	0,0200	8	0,1600
	1 aiguille 40-08 orange	0,0180	8	0,1440
	1 aiguille 40-12 rose	0,0121	16	0,1936
	1 sachet de 5 compresses NT 10x10 cm	0,0096	8	0,0768
Matériel nécessaire par dilution		0,1097	17	1,8649
	1 ml NaCl 0,9% injectable	0,0066	76,5	0,5049
	1 aiguille 40-08 orange	0,0180	17	0,3060
	1 seringue à tuberculine 1 mL	0,0620	17	1,0540
Matériel d'installation		2,6809	1	2,6809
			T	11,0402

Main d'œuvre

Opérateur	Temps (min)	Coût (€/h)	Coût (€)
PPH	126,03	25,31	53,1637
PH	14,64	54,92	13,4005
		T	66,5642

Récapitulatif

Postes de dépenses	Coût (€)	%
Matières premières	20,00	15
Conditionnement stérile	36,95	27
Matériel de fabrication	11,04	8
Main d'œuvre	66,56	50
Total	134,55	100

Figure 24 : Récapitulatif du coût lié à la préparation des IDR – Corticoïdes

« Données CHU Nancy 2014 – Comptabilité Pharmacie – Direction des Ressources Humaines » * Prix HT CHU Nancy 2014

mg : milligrammes – mL : millilitres – cm : centimètres – min : minutes – h : heure – NT : non tissé – NaCl : chlorure de sodium

Matières premières

Molécule	Concentration de la solution pure (mg/mL)	Nombre de dilutions	Prix unitaire (€)*
Ketoprofene	20	3	0,6500
Piroxicam	20	3	0,8225
Diclofenac	25	3	0,2380
		T	1,7105

Soit 9 dilutions pour 3 plateaux

Conditionnement

Dénomination		Prix unitaire (€)*	Quantité	Prix total (€)*
Flacon stérile verre 5 mL		1,4780	12	17,7360
	Dilutions	1,4780	9	13,3020
	Solutions pures	1,4780	3	4,4340
			T	17,7360

Matériel de fabrication

Dénomination		Prix unitaire (€)*	Quantité	Prix total (€)*
Matériel nécessaire par série		0,8118	3	2,4354
	1 plateau vide blanc 18x26x5 cm	0,7119	3	2,1357
	1 seringue 2 pièces 10 mL	0,0281	3	0,0843
	1 seringue 2 pièces 5 mL	0,0200	3	0,0600
	1 aiguille 40-08 orange	0,0180	3	0,0540
	1 aiguille 40-12 rose	0,0121	6	0,0726
	1 sachet de 5 compresses NT 10x10 cm	0,0096	3	0,0288
Matériel nécessaire par dilution		0,1097	9	0,9873
	1 mL NaCl 0,9% injectable	0,0066	40,5	0,2673
	1 aiguille 40-08 orange	0,0180	9	0,1620
	1 seringue à tuberculine 1 mL	0,0620	9	0,5580
Matériel d'installation		2,6809	1	2,6809
			T	6,1036

Main d'œuvre

Opérateur	Temps (min)	Coût (€/h)	Coût (€)
PPH	66,81	25,31	28,1827
PH	5,49	54,92	5,0252
		T	33,2079

Récapitulatif

Postes de dépenses	Coût (€)	%
Matières premières	1,71	3
Conditionnement stérile	17,74	30
Matériel de fabrication	6,10	10
Main d'œuvre	33,21	57
Total	58,76	100

Figure 25 : Récapitulatif du coût lié à la préparation des IDR – AINS

« Données CHU Nancy 2014 – Comptabilité Pharmacie – Direction des Ressources Humaines » * Prix HT CHU Nancy 2014

mg : milligrammes – mL : millilitres – cm : centimètres – min : minutes – h : heure – NT : non tissé – NaCl : chlorure de sodium

Matières premières

Molécule	Concentration de la solution pure (/mL)	Nombre de dilutions	Prix unitaire (€)*
Héparine sodique	5 000 UI	1	1,0000
Héparine calcique	25 000 UI	1	2,0500
Tinzaparine	20 000 UI anti Xa	1	1,2000
Enoxaparine	10 000 UI	1	1,8000
Nadroparine	9 500 UI anti Xa	1	5,6550
Fondaparinux	5 mg	1	0,5000
		T	12,2050

Soit 6 dilutions pour 6 plateaux

Conditionnement

Dénomination		Prix unitaire (€)*	Quantité	Prix total (€)*
Flacon stérile verre 5 mL		1,4780	12	17,7360
	Dilutions	1,4780	6	8,8680
	Solutions pures	1,4780	6	8,8680
			T	17,7360

Matériel de fabrication

Dénomination		Prix unitaire (€)*	Quantité	Prix total (€)*
Matériel nécessaire par série		0,8118	6	4,8708
	1 plateau vide blanc 18x26x5 cm	0,7119	6	4,2714
	1 seringue 2 pièces 10 mL	0,0281	6	0,1686
	1 seringue 2 pièces 5 mL	0,0200	6	0,1200
	1 aiguille 40-08 orange	0,0180	6	0,1080
	1 aiguille 40-12 rose	0,0121	12	0,1452
	1 sachet de 5 compresses NT 10x10 cm	0,0096	6	0,0578
Matériel nécessaire par dilution		0,1097	6	0,6582
	1 mL NaCl 0,9% injectable	0,0066	27	0,1782
	1 aiguille 40-08 orange	0,0180	6	0,1080
	1 seringue à tuberculine 1 mL	0,0620	6	0,3720
Matériel d'installation		2,6809	1	2,6809
			T	8,2099

Main d'œuvre

Opérateur	Temps (min)	Coût (€/h)	Coût (€)
PPH	91,68	25,31	38,6737
PH	10,98	54,92	10,0504
		T	48,7241

Récapitulatif

Postes de dépenses	Coût (€)	%
Matières premières	12,21	14
Conditionnement stérile	17,74	20
Matériel de fabrication	8,21	10
Main d'œuvre	48,72	56
Total	86,88	100

Figure 26 : Récapitulatif du coût lié à la préparation des IDR – Héparines

« Données CHU Nancy 2014 – Comptabilité Pharmacie – Direction des Ressources Humaines » * Prix HT CHU Nancy 2014

mg : milligrammes – mL : millilitres – cm : centimètres – min : minutes – h : heure – NT : non tissé – NaCl : chlorure de sodium

E. Coût direct total et répartition

Tableau XXVI : Coût direct de la fabrication des IDR - récapitulatif

	Bêta-lactamine 1		Bêta-lactamine 2		Produits de contraste iodés		Anesthésiques généraux		Anesthésiques locaux		Corticoïdes		Anti-inflammatoires non stéroïdiens		Héparines		Moyenne	
Postes de dépenses	Coût (€)	%	Coût (€)	%	Coût (€)	%	Coût (€)	%	Coût (€)	%	Coût (€)	%	Coût (€)	%	Coût (€)	%	Coût (€)	%
Matières premières	**7,59**	*7*	**7,02**	*7*	**41,15**	*27*	**24,78**	*18*	**5,13**	*5*	**20,00**	*15*	**1,71**	*3*	**12,21**	*14*	**14,95**	*13*
Condition-nement stérile	**36,95**	*32*	**26,60**	*27*	**35,47**	*23*	**36,95**	*26*	**29,56**	*29*	**36,95**	*27*	**17,74**	*30*	**17,24**	*20*	**29,75**	*27*
Matériel	**9,64**	*8*	**8,87**	*9*	**10,93**	*7*	**11,04**	*8*	**9,79**	*9*	**11,04**	*8*	**6,10**	*10*	**8,21**	*10*	**9,45**	*9*
Main d'œuvre	**59,96**	*53*	**56,46**	*57*	**66,02**	*43*	**66,52**	*48*	**58,54**	*57*	**66,56**	*50*	**33,21**	*57*	**48,72**	*56*	**57,00**	*51*
Total	**114,10**	*100*	**98,95**	*100*	**153,57**	*100*	**139,29**	*100*	**103,02**	*100*	**134,55**	*100*	**58,76**	*100*	**86,88**	*100*	**111,15**	*100*

Le coût moyen de fabrication est 111,15 €. Les matières premières représentent 13% du coût final, le conditionnement en flacon stérile 27%, le matériel nécessaire à la fabrication 9% et la main d'œuvre 51%.

VI. Discussions

Notre étude a permis de déterminer le coût de fabrication des IDR par la PUI. Contrairement au coût des prick-test déjà évalué dans la littérature pour quelques molécules, comme l'estimation à 1,43$ d'un prick test de pénicilline par des scientifiques américains (148), le coût de fabrication des IDR n'a jamais été étudié. Nous avons opté pour un relevé de l'ensemble des matériels utilisés, ce qui nous permet d'être exhaustifs dans le recueil. En ce qui concerne les temps dédiés aux fabrications, il est manipulateur-dépendant. En effet, il est possible d'avoir des durées très différentes entre des manipulateurs expérimentés et d'autres en cours de formation ou débutant. Pour pallier cet inconvénient, nos relevés ont été effectués chez plusieurs manipulateurs, ce qui nous permet d'être représentatifs.

Nous n'avons relevé que les coûts directs imputables à la fabrication. Nous n'avons pas pris en compte certaines charges telles que les coûts indirects liés à l'électricité, à l'investissement en appareillage, les coûts liés à la réalisation des études de faisabilité, de l'organisation de l'activité comme la création des fiches de fabrications et la formation du personnel, qui sont du « temps pharmacien ». Ces données sont souvent difficiles à obtenir, elles doivent être intégrées à une étude médico-économique plus globale, intégrant l'ensemble des dépenses et des recettes de l'activité.

Notre activité de préparation est importante (plus de 7000 IDR préparées en 2014) par comparaison à d'autres centres. Par exemple, la pharmacie du Centre hospitalier Lyon-Sud a fourni un peu plus de 1000 IDR en 1 an d'activité à son service d'allergologie. Elle consacre 4 heures de temps préparateur par semaine pour la préparation des solutions pour les TC (149). Les principales classes médicamenteuses retrouvées dans notre étude sont celles retrouvées dans la littérature : anti-infectieux (33% des IDR fabriqués), produits de contraste (19%), anesthésiques (16%), anti-inflammatoires (11%).

Le résultat du coût direct de fabrication est assez important avec une moyenne de 111,15€ [58,76-153,57] pour huit ordonnances. Deux postes sont conséquents : le coût imputable au conditionnement stérile (27%) et celui de la main d'œuvre (51%). Ce coût peut paraitre élevé, mais il garantit la qualité et la

reproductibilité de la fabrication. L'intérêt de la fabrication par la PUI est le système qualité mis en place : la fabrication est réalisée dans un local dédié, par un personnel qualifié selon les recommandations des BPP et assurant la traçabilité complète de la préparation.

Des pistes sont en cours d'exploration pour diminuer les dépenses : la première consisterait à convoquer plusieurs patients le même jour afin de diminuer le coût de fabrication. Le changement de conditionnement est également en cours d'étude. La PUI et le service s'interrogent sur l'utilité des flacons de diluants phénolé qui sont moins couteux que les flacons vides stériles utilisés actuellement. Enfin, des études de stabilité des différentes solutions d'IDR sont à réaliser ce qui permettrait la conservation des solutions entre deux séances.

La poursuite de la collaboration entre la PUI et le service de soins, qui dure depuis 1993, est toujours d'actualité. Une nouvelle étude est en cours, il s'agit de la détermination du coût lié à la pose des IDR par les infirmières. Elle permettra de déterminer le coût global de l'activité, coût qui sera comparé avec le tarif d'hospitalisation du groupe homogène de séjour (GHS) d'un patient hospitalisé pour la réalisation de tests cutanés. Il est important aujourd'hui pour les activités hospitalières de vérifier si les recettes et les dépenses sont à l'équilibre, permettant ainsi de pérenniser le système de santé actuel.

CONCLUSION

La PUI du CHU de Nancy réalise les tests cutanés pour l'exploration des hypersensibilités allergiques aux médicaments. La préparation des IDR par la pharmacie s'inscrit dans une démarche d'assurance qualité, avec l'application des Bonnes Pratiques de Préparation. Les IDR sont stériles et destinées à un usage intradermique, ce sont des préparations magistrales réalisées le jour même de la pose sur prescription médicale et destinées à un patient. La fabrication est réalisée dans un local dédié à l'activité par un personnel formé, qualifié et régulièrement évalué, selon des procédures validées par le pharmacien.

L'objectif de notre travail était de déterminer le coût direct lié à cette préparation pour des ordonnances standards avec les principaux médicaments responsables des allergies. Le coût direct moyen de fabrication des IDR est de 111,15€ incluant les coûts de personnel, de matières premières et de matériel, il ne tient pas compte des coûts de fonctionnement (électricité, chauffage, investissement).

Une seconde étude est en cours afin de poursuivre notre travail. Il permettra de déterminer le coût d'administration par l'infirmière des IDR au service, obtenir le coût global de l'hôpital pour la réalisation des tests IDR. Une autre étude pourrait voir le jour, comparant le coût de fabrication des IDR par les infirmières au lit du malade à notre coût de fabrication par la PUI.

Les perspectives de travail s'inscrivent dans une optique de réduction des coûts de fabrication. Des pistes sont en cours d'exploration pour diminuer les dépenses: convocation de plusieurs patients le même jour, rationalisation de l'utilisation du matériel, études de stabilité permettant de conserver les flacons entre deux séances. La confiance des médecins allergologues permet de continuer le partenariat entre le service et la PUI, garantissant la qualité des préparations préparées et testées chez les patients, ainsi que la reproductibilité des tests cutanés.

RÉFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. WHO (World Health Organization). International drug monitoring : the role of the hospital. Report of a WHO Meeting [Internet]. Geneves; 1969 [cited 2015 Jan 29]. Report No.: 425. Available from: http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_425.pdf

2. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions : definitions, diagnosis, and management. The Lancet. 2000;356(9237):1255–9.

3. Warrington R, Silviu-Dan F. Drug allergy. Allergy Asthma Clin Immunol. 2011;7 Suppl 1:S10.

4. Solensky R, Khan DA, Bernstein L, Bloomberg G, Castells M, Mendelson L, et al. Drug allergy : an updated practice parameter. Ann Allergy Asthma Immunol. 2010;105(4):259–73.

5. Bousquet PJ, Demoly P. Une synthèse sur l'épidémiologie des hypersensibilités médicamenteuses. Rev Fr Allergol Immunol Clin. 2005;45(8):626–32.

6. Bongrand P. Bases immunologiques et classification de l'allergie. Arch Pédiatrie. 1999;6 Suppl 1:S20–8.

7. Descotes J, Choquet-Kastylevsky G. Gell and Coombs's classification: is it still valid? Toxicology. 2001;158(1-2):43–9.

8. Espinosa E, Chillet P. Immunologie. Paris: Ellipses; 2010. 511 p.

9. Delves PJ, Martin SJ, Burton DR, Roitt IM. Fondements de l'immunologie. Bruxelles: De Boeck; 2008. 474 p.

10. Béné MC, Lebranchu Y, Seillès E, Lemoine F, Association des collèges des enseignants d'immunologie des universités de langue française (ASSIM). Immunologie fondamentale et immunopathologie. Les cours de L2-L3 Médecine. Issy-les-Moulineaux: Elsevier-Masson; 2013. 260 p.

11. Posadas SJ, Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions - new concepts. Clin Exp Allergy. 2007;37(7):989–99.

12. Johansson SGO, Hourihane J, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. Allergy. 2001;56(9):813–24.

13. Kanny G. Allergies et hypersensibilités chez l'enfant et l'adulte, aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes de traitement. Rev Prat. 2012;62(4):242–4.

14. Simons FER, Ardusso LRF, Bilo M, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, et al. World Allergy Organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. WAO J. 2011;4(2):13–37.

15. Fernandez S, Pralong P, Nicolas JF. Œdème de Quincke et anaphylaxie. Rev Prat. 2012;62(6):829–35.

16. Tonnel AB, Tillie-Leblond I. Hypersensibilité IgE-dépendante et inflammation allergique. Rev Prat. 2007;57(12):1306–12.

17. Demoly P, Hillaire-Buys D, Raison-Peyron N, Godard P, Michel FB, Bousquet J. Identifier et comprendre les allergies médicamenteuses. Med Sci. 2003;19(3):327–36.

18. Abuaf N, Berard F, Bienvenu J, Chollet-Martin S, Hoarau C, Nicolas JF, et al. Physiopathologie de l'hypersensibilité immédiate. In : Béné MC, Lebranchu Y, Lemoine F, Seillès E. Immunologie fondamentale et immunopathologie. Issy-les-Moulineaux: Elsevier-Masson; 2013. p. 129–34.

19. Chaplin DD. Overview of the immune response. J Allergy Clin Immunol. 2010;125(2 Suppl 2):S3–23.

20. François A. Rôle du "B-cell activating factor" (BAFF) et des Lymphocytes B dans la fibrose pulmonaire et cutanée dans la sclérodermie systémique [Thèse de Doctorat d'Université, Sciences de la vie et de la santé / Immunologie]. Strasbourg : Université de Strasbourg; 2013.

21. Bonnilla FA, Oettgen HC. Adaptive immunity. J Allergy Clin Immunol. 2010;125(2 Suppl 2):S33–40.

22. Vitte J, Claver J, Blank U. La degranulation mastocytaire : état des connaissances. Rev Fr Allergol. 2012;52(4):340–4.

23. Doña I, Blanca-López N, Torres MJ, Garcia-Campos J, García-Nuñez I, Gómez F, et al. Drug Hypersensitivity Reactions : Response Patterns, Drug Involved, and Temporal Variations in a Large Series of Patients. J Investig Allergol Clin Immunol. 2012;22(5):363–71.

24. Alfirevic A, Pirmohamed M. Drug-induced hypersensitivity reactions and pharmacogenomics: past, present and future. Pharmacogenomics. 2010;11(4):497–9.

25. Miller GC, Britt HC, Valenti L. Adverse drug events in general practice patients in Australia. MJA. 2006;184(7):321–4.

26. Gomes E, Cardoso MF, Praça F, Gomes L, Marino E, Demoly P. Self reported drug allergy in a general adult Portuguese population. Clin Exp Allergy. 2004;34(10):1597–15601.

27. Demoly P, Viola M, Gomes ER, Romano A. Epidemiology and causes of drug hypersensitivity. In: Pichler, WJ. Drug hypersensitivity. Pichler WL editor. Basel: Karger; 2007. p. 2–17.

28. Ponvert C. Diagnostic des réactions d'hypersensibilité allergique et non allergique aux médicaments courants de l'enfant : arbre décisionnel. Arch Pédiatrie. 2011;18(4):486–92.

29. Ponvert C. Quoi de neuf en allergologie pédiatrique en 2013 ? Épidémiologie générale, diagnostic (précoce), traitement, anaphylaxie, allergie alimentaire, médicamenteuse et aux venins et salives d'insectes (une revue de la littérature internationnale 2013). Rev Fr Allergol. 2014;54(5):397–419.

30. Demoly P. Les allergies médicamenteuses. M T Pédiatrie. 2007;10(1):34–43.

31. Ponvert C. Grands principes du diagnostic étiologique des réactions d'hypersensibilité immédiate aux médicaments et substances biologiques. Rev Fr Allergol Immunol Clin. 2007;47(4):292–7.

32. Kilimajer J, Alava C, Herrero T, Pelta R, Tornero P, De Barrio M. Epidemiology of drug hypersensitivity reactions in a allergy service. J Allergy Clin Immunol. 2011;127(2 Suppl):SAB252.

33. Sastre J, Manso L, Sanchez-García S, Fernández-Nieto M. Medical and economic impact of misdiagnosis of drug hypersensitivity in hospitalized patients. J Allergy Clin Immunol. 2012;129(2):566–7.

34. Juntti-Patinen L, Neuvonen PJ. Drug-related deaths in a university central hospital. Eur J Clin Pharmacol. 2002;58(7):479–82.

35. Thong BYH, Leong KP, Tang CY, Chng HH. Drug allergy in a general hospital : Results of a novel prospective inpatient reporting system. Ann Allergy Asthma Immunol. 2003;90(3):342–7.

36. Wester K, Jönsson AK, Spigset O, Druid H, Hägg S. Incidence of fatal adverse drug reactions : a population based study. Br J Clin Pharmacol. 2007;65(4):573–9.

37. Ribeiro-Vaz I, Marques J, Demoly P, Polónia J, Gomes ER. Drug-induced anaphylaxis: a decade review of reporting to the Portuguese Pharmacovigilance Authority. Eur J Clin Pharmacol. 2012;63(3):673–81.

38. Solé D, Ivancevich JC, Sànchez-Borges M, Coelho MA, Rosário NA, Ardusso LR, et al. Anaphylaxis in Latin America: a report of the online Latin American survey on anaphylaxis. Clinics. 2011;66(6):943–7.

39. Roujeau J. Syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson. Encyclopédie Orphanet [Internet]. 2007 Juin [cited 2014 Sep 2]; Available from: www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/LyellStevensJohnson-FRfrPro12597v01.pdf

40. Aimone-Gastin I. Prédispositions génétiques aux réactions d'HS allergiques aux médicaments. Rev Fr Allergol. 2013;53(3):275–9.

41. Pichler W, Naisbitt D, Park K. Immune pathomechanism of drug hypersensitivity reactions. J Allergy Clin Immunol. 2011;127(3 Suppl):S74–81.

42. Pichler WJ, Beeler A, Keller M, Lerch M, Posadas S, Schmid D, et al. Pharmacological interaction of drugs with immune receptors: the p-i concept. Allergol Int. 2006;55(1):17–25.

43. Mirakian R, Ewan PW, Durham SR, Youlten LJF, Dugué P, Friedmann PS, et al. BSACI guidelines for the management of drug allergy. Clin Exp Allergy. 2008;39(1):43–61.

44. Thong BYH, Tan TC. Epidemiology and risk factors for drug allergy. Br J Clin Pharmacol. 2011;71(5):684–700.

45. Cheng CY, Su SC, Chen CH, Chen WL, Deng ST, Chung WH. HLA associations and clinical implications in T-cell mediated drug hypersensitivity reactions : an updated review. J Immunol Res. 2014;2014:565320.

46. Sanchez-Borges M, Capriles-Hulett A. Atopy is a risk factor for non-steroidal anti-inflammatory drug sensitivity. Am Coll Allergy Asthma Immunol. 2000;84(1):101–6.

47. Pichler WJ, Wendland T, Hausmann O, Schnyder B, Fricker M, Pichler C, et al. Syndrome DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) Une allergie médicamenteuse grave souvent méconnue. Forum Med Suisse. 2011;11(48):879–84.

48. Shiohara T, Inaok M, Kano Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): a reaction induced by a complex interplay among herpesviruses and antiviral and antidrug immune responses. Allergol Int. 2006;55(1):1–8.

49. Coopman SA, Johnson RA, Platt R, Stern RS. Cutaneous disease and drug reactions in HIV infection. N Engl J Med. 1993;328(23):1670–4.

50. Daëron M. IgE et IgG, basophiles et neutrophiles : l'arbre et la forêt. Rev Fr Allergol. 2012;52(3):218–22.

51. Malinovsky J, Vervloet D, Laxenaire M. Y a-t-il des facteurs favorisant la réaction allergique, inhérents au terrain, aux médicaments, à la technique d'utilisation ? Indication du bilan prédictif. Rev Fr Allergol Immunol Clin. 2002;42(5):497–516.

52. Chaabane A, Aouam K, Boughattas N, Chakroun M. Allergie aux betalacamines : mythe et réalités. Med Mal Infect. 2009;39(5):278–87.

53. Cavalié P, Djeraba A. L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2013 [Internet]. Saint-Denis: ANSM; 2014. Available from: http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Evolution-des-consommations-d-antibiotiques-en-France-entre-2000-et-2013-nouveau-rapport-d-analyse-de-l-ANSM-Point-d-Information

54. Mirakian R, Leech SC, Krishna MT, Richter AG, Huber PAJ, Farooque S, et al. Management of allergy to penicillins and other beta-lactams. Clin Exp Allergy. 2015;45(2):300–27.

55. Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A, De Weck A, Aberer W, et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. Allergy. 2003;58(10):961−72.

56. Bousquet PJ, Kvedariene V, Co-Minh HB, Martins P, Rongier M, Arnoux B, et al. Clinical presentation and time course in hypersensitivity reactions to β-lactams. Allergy. 2007;62(8):872−6.

57. Romano A, Blanca M, Torres MJ, Bircher A, Aberer W, Brockow K, et al. Diagnosis of nonimmediate reactions to β-lactam antibiotics. 2004;59(11):1153−60.

58. Blanca M, Romano A, Torres MJ, Férnandez J, Mayorga C, Rodriguez J, et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. Allergy. 2009;64(2):183−93.

59. Galera C, Kacimi D, Jolivet A, Bousquet PJ, Demoly P. Allergie aux céphalosporines : intérêt des tests cutanés. Rev Fr Allergol. 2010;50(4):398−405.

60. Campagna JD, Bond MC, Schabelman E, Hayes BD. The use of cephalosporins in penicillin-allergic patients: a literature review. J Emerg Med. 2012;42(5):612−20.

61. Pichichero ME, Casey JR. Safe use of selected cephalosorins in penicillin-allergic patients : a meta-analysis. Otolaryngol-Head Neck Surg. 2007;136(3):340−7.

62. Lavaud F, Mouton C, Ponvert C. Les tests cutanés dans le bilan diagnostique des réactions d'hypersensibilité peranesthésiques. Ann Fr Anesth Réanimation. 2011;30(3):264−79.

63. Dewachter P, Mouton-Faivre C, Laroche D, Clément O. Allergie immédiate aux produits de contraste iodés et prévention des réactions. Rev Médecine Interne. 2009;30(10):872−81.

64. Commission de la Transparence. Réévaluation des produits de contraste iodés. HAS; 2013.

65. Brockow K, Christiansen C, Kanny G, Clément O, Barbaud A, Bircher A, et al. Management of hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. Allergy. 2005;60(2):150−8.

66. Brockow K. Contrast media hypersensitivity - scope of the problem. Toxicology. 2005;209(2):189−92.

67. Newmark JL, Mehra A, Kumar Singla A. Radiocontrast media allergic reactions and interventional pain practice - a review. Pain Physician. 2012;15(5):E665−75.

68. Khachman D, Gandia P, Sallerin F, Mailly N. Mise au point sur les réactions d'hypersensibilité immédiate et tardive aux produits de contraste iodés. Société Fr Pharmacol Thérapeutique. 2009;64(5):331−9.

69. Torres MJ, Gomez F, Doña I, Rosado A, Mayorga C, Garcia I, et al. Diagnostic evaluation of patients with nonimmediate cutaneous hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. Allergy. 2012;67(7):929−35.

70. Schopp JG, Iyer RS, Wang CL, Petscavage JM, Paladin AM, Bush WH, et al. Allergic reactions to iodinated contrast media: premedication considerations for patients at risk. Emerg Radiol. 2013;20(4):299−306.

71. Morcos SK, Thomsen HS, Webb JA, Contrast Media Safety Committee of the European Society of Urogenital Radiology. Prevention of generalized reactions to contrast media: a consensus report and guidelines. Eur Radiol. 2001;11(9):1720−8.

72. Mertes PM, Karila C, Demoly P, Auroy Y, Ponvert C, Lucas MM, et al. Quelle est la réalité du risque allergique en anesthésie ? Méthodologie de surveillance des évènements rares. Classification. Incidence. Aspects cliniques (immédiats et retardés). Morbidité-mortalité. Substance responsables. Ann Fr Anesth Réanimation. 2011;30(3):223−39.

73. Laxenaire MC. Epidemiology of anesthetic anaphylactoid reactions. Fourth multicenter survey (July 1994-December 1996). Ann Fr Anesth Réanimation. 1999;18(7):796−809.

74. Mertes PM, Laxenaire MC, les membres du GERAP. Épidémiologie des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes peranesthésiques en France. Septième enquête multicentrique (Janvier 2001-Décembre 2002). Ann Fr Anesth Réanimation. 2004;23(12):1133−43.

75. Laxenaire MC, Auroy Y, Clergue F, Péquignot F, Jougla E, Lienhart A. Organisation et techniques de l'anesthésie. Ann Fr Anesth Réanimation. 1998;17(11):1317−23.

76. Mertes PM, Malinovsky JM, Laxenaire MC. Épidémiologie des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes peranesthésiques. Rev Fr Allergol Immunol Clin. 2007;47(3):158−61.

77. Mertes PM, Petitpain N, Malinovsky JM, Gillet P. Allergie et curares : évolution de l'épidémiologie. Prat En Anesth Réanimation. 2014;18(3):158−63.

78. Mertes PM, Malinovsky JM, Jouffroy L, the Working Group of the SFAR and SFA, Aberer W, Terreehorst I, et al. Reducing the risk of anaphylaxis during anesthesia: 2011 updated guidelines for clinical practice. J Investig Allergol Clin Immunol. 2011;21(6):442−53.

79. Mertes PM, Laxenaire MC, Alla F, Groupe d'Etudes des Réactions Anaphylactoïdes Peranesthésiques. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999−2000. Anesthesiology. 2003;99(3):536−45.

80. Malinovsky JM, Lavaud F, Demoly P, Mertes PM, Plaud B. Prévention du risque allergique. Choix de la technique et des agents anesthésiques. Ann Fr Anesth Réanimation. 2011;30(3):305−11.

81. Gunera-Saad N, Guillot I, Cousin F, Philips K, Bessard A, Vincent L, et al. Réactions d'allure immédiate aux anesthésiques locaux : démarche diagnostique et thérapeutique. Ann Dermatol Vénéréologie. 2007;134(4P1):333−6.

82. Berkun Y, Ben-Zvi A, Levy Y, Galili D, Shalit M. Evaluation of adverse reactions to local anesthetics: experience with 236 patients. Ann Allergy Asthma Immunol. 2003;91(4):342−5.

83. Thyssen JP, Menné T, Elberling J, Plaschke P, Johansen JD. Hypersensitivity to local anaesthetics - update and proposal of evaluation algorithm. Contact Dermatitis. 2008;59(2):69−78.

84. Baeck M, Marot L, Nicolas JF, Pilette C, Tennstedt D, Goossens A. Allergic hypersensitivity to topical and systemic corticosteroids: a review. Allergy. 2009;64(7):978−94.

85. Waton J, Baeck M, Torres M, Barbaud A. Conduite à tenir devant une toxidermie aux corticoïdes. Rev Fr Allergol. 2013;53(3):298−303.

86. Baeck M, Goossens A. Hypersensibilité allergique retardée aux corticostéroïdes: diagnostic et réactivités croisées. Rev Fr Allergol. 2013;53(3):292−7.

87. Matura M, Goossens A. Contact allergy to corticosteroids. Allergy. 2000;55(8):698−704.

88. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. BMJ. 2004;329(7456):15−9.

89. Cavalié P, Djeraba A. Analyse des ventes de médicaments en France en 2013 [Internet]. Saint-Denis: ANSM Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé; 2014. Available from: http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Ventes-de-medicaments-en-France-le-rapport-d-analyse-de-l-annee-2013-Communique

90. Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, Bavbek S, Bochenek G, Bousquet J, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) − classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA and GA2LEN/HANNA. Allergy. 2011;66(7):818−29.

91. Brandstätter H, Samer CF, Ribi C, Piguet V. Réactions d'hypersensibilité immédiates aux anti-inflammatoires non stéroïdiens : allergie ou pseudo-allergie? Rev Médicale Suisse. 2010;6(255):1345−50.

92. Tréchot P, Jouzeau JY. Bases chimiques et pharmacologiques des AINS. Rev Fr Allergol. 2014;54(3):212−7.

93. Quiralte J, Blanco C, Delgado J, Ortega N, Alcántara M, Castillo R, et al. Challenge-based clinical patterns of 223 Spanish patients with nonsteroidal anti-inflammatory-drug-induced-rections. J Investig Allergol Clin Immunol. 2007;17(3):182−8.

94. Nosbaum A, Pralong P, Rozieres A, Dargaud Y, Nicolas JF, Bérard F. Hypersensibilité retardée aux héparines : diagnostic et prise en charge thérapeutique. Ann Dermatol Vénéréologie. 2012;139(5):363−8.

95. Schindewolf M, Lindhoff-Last E, Ludwig RJ, Boehncke WH. Heparin-induced skin lesions. The Lancet. 2012;380(9856):1867−79.

96. Weberschock T, Meister AC, Bohrt K, Schmitt J, Boechncke WH, Ludwig RJ. The risk for cross-reactions after a cutaneous delayed-type hypersensitivity reaction to heparin preparations is independent of their molecular weight: a systematic review. Contact Dermatitis. 2011;65(4):187−94.

97. Schindewolf M, Schwaner S, Wolter M, Kroll H, Recke A, Kaufmann R, et al. Incidence and causes of heparin-induced skin lesions. CMAJ. 2009;181(8):477−81.

98. Société française d'anesthésie et de réanimation, Groupe d'étude hémostase et thrombose de la Société française d'hématologie, Société française de cardiologie, Société de réanimation de langue française. Thrombopénie induite par l'héparine [Internet]. 2002. Available from: http://www.sfar.org/article/295/thrombopenie-induite-par-l-heparine-ce-2002

99. Bircher AJ, Harr T, Hohenstein L, Tsakiris DA. Hypersensitivity reactions to anticoagulant drugs: diagnostis and management options. Allergy. 2006;61(12):1432−40.

100. Chabane H. Bilan allergologique. Rev Prat - Med Gen. 2013;27(898):243−8.

101. Picard M, Bégin P, Bouchard H, Cloutier J, Lacombe-Barrios J, Paradis J, et al. Treatment of patients with a history of penicillin allergy in a large tertiary-care academic hospital. J Allergy Clin Immunol Pract. 2013;1(3):252−7.

102. Vonarx M, Leurele V, Béné J, Delaporte E, Staumont-Sallé D. Évaluation de l'expérience des médecins généralistes du département du Nord dans la prise en charge des réactions cutanées médicamenteuses. Rev Fr Allergol. 2012;52(1):11−9.

103. Ponvert C. Les réactions d'hypersensibilité aux médicaments courants de l'enfant : conduite diagnostique. Immuno-Anal Biol Spéc. 2013;28(2-3):109−14.

104. Pradalier A. Diagnostic des maladies allergiques. Rev Prat. 2007;57(12):1313−6.

105. Romano A, Torres MJ, Castells M, Sanz ML, Blanca M. Diagnosis and management of drug hypersensitivity reactions. J Allergy Clin Immunol. 2011;127(3 Suppl):S67−73.

106. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. Allergy. 2002;57(1):45−51.

107. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs - an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. Allergy. 2013;68(6):702−12.

108. Thong BYH, Mirakian R, Castells M, Pichler W, Romano A, Bonadonna P, et al. A World Allergy Organization International Survey on Diagnostic Procedures and Therapies in Drug Allergy/Hypersensitivity. World Allergy Organ J. 2011;4(12):257−70.

109. Barbaud A, Gonçalo M, Bruynzeel D, Bircher A. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. Contact Dermatitis. 2001;45(6):321−8.

110. Cousin-Testard F, Guillot I, Nosbaum A, Chambost V, Bérard F, Nicolas JF. Innocuité des tests cutanés dans l'exploration de l'allergie aux médicaments. In: Nicolas JF, Kaiserlian D, Bérard F. Diagnostic de l'allergie aux médicaments : tests cutanés. Paris: John Libbey Eurotext; 2005. p. 129−40.

111. Rancé F. Définitions des termes utilisés en allergologie alimentaire chez l'enfant. Rev Fr Allergol Immunol Clin. 2008;48(2):73−90.

112. Heinzerling L, Mari A, Bergmann KC, Bresciani M, Burbach G, Darsow U, et al. The skin prick test − European standards. Clin Transl Allergy. 2013;3(1):3.

113. Berstein IL, Li JT, Bernstein DI, Hamilton R, Spector SL, Tan R, et al. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. Ann Allergy Asthma Immunol. 2008;100(3 Suppl 3):S1−148.

114. Nelson HH, Knoetzer J, Bucher B. Effect of distance between sites and region of the body on results of skin prick tests. J Allergy Clin Immunol. 1996;97(2):596−601.

115. Bourrain JL. Méthodologie des tests à lecture immédiate. Ann Dermatol Vénéréologie. 2009;136(8-9):661−7.

116. Nosbaum A, Guillot I, Cousin-Testard F, Gunera-Saad N, Chambost V, Bérard F, et al. Excellente tolérance du prick-test dans l'exploration des allergies médicamenteuses en milieu de type hospitalier. Rev Fr Allergol Immunol Clin. 2007;47(5):346−9.

117. Piette V, Demoly P. Tests allergiques durant la grossesse. Rev Fr Allergol. 2009;49(5):443−6.

118. Ewan PW, Dugué P, Mirakian R, Dixon TA, Harper JN, Nasser SM. BSACI guidelines for the investigation of suspected anaphylaxis during general anaesthesia. Clin Exp Allergy. 2009;40(1):15–31.

119. Bursztejn AC, Rat AC, Tréchot P, Cuny JF, Schmutz JL, Barbaud A. Résultats des tests cutanés dans l'exploration des toxidermies. Ann Dermatol Vénéréologie. 2010;137(11):688–94.

120. Bourrain JL. IDR et patchs-tests à lecture retardée. In: Nicolas JF, Kaiserlian D, Bérard F. Diagnostic de l'allergie aux médicaments : tests cutanés. Paris: John Libbey Eurotext; 2005. p. 53–8.

121. Barbaud A. Patch-tests médicamenteux dans l'exploration des toxidermies. Ann Dermatol Vénéréologie. 2009;136(8-9):635–44.

122. Commun N. La préparation des tests cutanés et épicutanés à partir des formes sèches. In: Nicolas JF, Kaiserlian D, Bérard F. Diagnostic de l'allergie aux médicaments : tests cutanés. Paris: John Libbey Eurotext; 2005. p. 65–80.

123. Choquet-Kastylevsky G, Vial T, Santolaria S, Nageotte A, Faure M, Claudy A, et al. Réactions cutanées médicamenteuses : la réalisation de tests cutanés augmente le score d'imputabilité. Ann Dermatol Vénéréologie. 2001;128(4):507–11.

124. Bousquet PJ, Daures JP, Demoly P. Principes, caractéristiques et interprétation des tests de diagnostic et de dépistage. Rev Fr Allergol Immunol Clin. 2005;45(4):314–9.

125. Waton J, Tréchot P, Loss-Ayav C, Schmutz JL, Barbaud A. Negative predictive value of drug skin tests in investigating cutaneous adverse drug reactions. Br J Dermatol. 2009;160(4):786–94.

126. Waton J, Trechot P, Schmutz JL, Barbaud A. P13 - Valeur prédictive négative des tests cutanés dans l'exploration des toxidermies. Ann Dermatol Vénéréologie. 2005;132 Suppl 3:S79.

127. Gaussorgues R, Kerdranvat H. Contribution de la biologie dans l'aide au diagnostic en allergologie. Mise au point 2010. Rev Fr Allergol. 2010;50 Suppl 2:S55–63.

128. Gouitaa M. Controverse : le TPO est indispensable au diagnostic de l'allergie aux médicaments. Rev Fr Allergol. 2012;52(3):177–80.

129. Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. Allergy. 2003;58(9):854–63.

130. Waton J, Pouget-Jasson C, Loos-Ayav C, Trechot P, Bursztejn AC, Schmutz JL, et al. Drug re-challenges in cutaneous adverse drug reactions: information and effectiveness in the long-term management of patients. Allergy. 2011;66(7):941–7.

131. Barbaud A. Actualités dans les toxidermies immunoallergiques et hypersensibilité médicamenteuse. Rev Fr Allergol. 2013;53(1):41−7.

132. Thermoscientifique. Principe du test Immunocap [Internet]. [cited 2015 Mar 2]. Available from: http://www.phadia.com/fr/5/Produits/Dosages/1/Principe-du-test-ImmunoCAP-SpecificIgE/

133. Guilloux L, Benoit Y, Aimone-Gastin I, Ponvert C, Beaudouin E. Conduite du bilan diagnostique biologique. Les immunoglobulines E. Ann Fr Anesth Réanimation. 2011;30(3):294−304.

134. Rame JM, Corbillon E, Obrecht O, Cecchin M, Lascols S, Pagès F, et al. Indications du dosage des IgE spécifiques dans le diagnostic et le suivi des maladies allergiques [Internet]. Saint-Denis-la-Plaine: Haute Autorité de Santé (HAS); 2005 [cited 2015 Feb 2]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Dosage_IgE_rap.pdf

135. Laroche D, Debaene B. Moyens diagnostiques des réactions immédiates. Ann Fr Anesth Réanimation. 2011;3(30):280−93.

136. Beauvillain C, Drouet M, Renier G. Le test d'activation des basophiles. Rev Francoph Lab. 2008;2008(404):67−77.

137. Ebo DG, Sainte-Laudy J, Bridts CH, Mertens CH, Hagendorens MM, Schuerwegh AJ, et al. Flow-assisted allergy diagnosis: current applications and future perspectives. Allergy. 2006;61(9):1028−39.

138. Duché JC, Barré J. Le test de transformation lymphocytaire (TTL) ou test de prolifération lymphocytaire (TPL). Doc Pour Médecin Trav. 2005;(103):323−6.

139. Weber-Mani U, Pichler WJ. Le test de transformation lymphocytaire (LTT) dans le diagnostic des allergies médicamenteuses. Forum Med Suisse. 2003;(15):357−61.

140. Porebski G, Gschwend-Zawodniak A, Pichler WJ. In vitro diagnosis of T cell-mediated drug allergy. Clin Exp Allergy. 2011;41(4):461−70.

141. El Hentati FZ, Iobagiu C, Lambert C. Cytométrie et ses applications en immunologie clinique. Rev Francoph Lab. 2009(410):23−32.

142. Rozieres A, Hennino A, Rodet K, Gutowski MC, Gunera-Saad N, Bérard, F F, et al. Detection and quantification of drug-specific T cells in penicillin allergy. Allergy. 2009;64(4):534−42.

143. Khau CA, Vial-Dupuy A, Gaouar H, Autegarden JE, Amsler E, Nissen A, et al. Intérêt d'une exploration allergologique aux pénicillines [abstract]. Rev Fr Allergol. 2013;53(3):364.

144. Zemmouche S, Barbaud A, Commun N. Démarche pharmaceutique pour la réalisation de préparations pour tests allergologiques : expérience de la

pharmacie des hôpitaux Maringer-Villemin-Fournier du CHU de Nancy. J Pharm Clin. 2004;23(3):157–68.

145. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). Bonnes pratiques de préparation. Saint-Denis: AFSSAPS; 2007.

146. Kacimi S, Clapson P, Lancrin F, Lenoël A, Le Manac'h Y. Pharmacologie des anesthésiques généraux [traité] 28-190-B-10. Médecine buccale. 2008;

147. CNHIM Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament. Morphine sulfate - Monographie substance active [Internet]. Thériaque. 2015 [cited 2015 Mar 6]. Available from: http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SAC&id=2298

148. Askew A, Hein RP, Myers E, Swamy G. Cost-effectiveness of penicillin skin testing in GBS+ pregnant women with penicillin allergy. Am J Obstet Gynecol. 2015;212(1 Suppl):S300.

149. Queuille E, Favier B, Savet M, Cousin F, Bureau J, Nicolas JF. Pharmaco-allergologie : place du pharmacien dans le diagnostic et le suivi des intolérances médicamenteuses. J Pharm Clin. 2002;21(4):255–9.

ANNEXES

Prix des matières premières au CHU de Nancy en 2014

DCI	Prix unitaire	Intitulé	Référence
Acide acetylsalicylique	0,6400 €	ACETYLSALICYLATE DE LYSINE (ASPEGIC) IV 500 mg Poudre pour solution injectable	2109
Acide diatrizoique	2,7000 €	DIATRIZOIQUE ACIDE (RADIOSELECTAN UR.&VASC.) 76% 20 mL Solution injectable	2478
Acide gadobenique	21,3760 €	GADOBENIQUE ACIDE (MULTIHANCE) 0.5 MMOL/ML 20ml Solution injectable	15969
Acide gadopentetique	12,1700 €	GADOPENTETIQUE ACIDE (MAGNEVIST) 2,345 g 5 mL Solution injectable	1321
Acide gadoterique	9,0000 €	GADOTERIQUE ACIDE (DOTAREM) 0.5MMOL/ML 10 mL Solution injectable	950
Acide ioxaglique	3,2000 €	IOXAGLIQUE ACIDE (HEXABRIX) 320 3,2 g 10 mL Solution injectable	1192
Acide ioxitalamique	7,5000 €	IOXITALAMIQUE ACIDE (TELEBRIX 35) 50 mL Solution injectable	1406
Alfentanil	0,5967 €	ALFENTANIL (RAPIFEN) 1 mg 2 mL Solution injectable	2612
Amoxicilline	0,8400 €	AMOXICILLINE (CLAMOXYL) 2 g Poudre pour solution injectable	87
Amoxicilline - Acide clavulanique	0,8954 €	AMOXICILLINE-AC. CLAV (AUGMENTIN) 2000/200 MG Poudre pour solution pour perfusion	346
Articaine	0	ARTICAINE (SEPTANEST) SS VASOCONS US.DENTAIRE 4% Solution injectable	21690
Articaine - Epinephrine 1/100 000	0,1762 €	ARTICAINE/EPINEPHRINE(SEPTANEST ADREN.)CART 1/100000 1,7 mL Solution injectable	2080
Articaine - Epinephrine 1/120 000	0,1764 €	ARTICAINE/EPINEPHRINE(SEPTANEST ADREN.)CART 1/200000 1,7 mL Solution injectable	2081
Atracurium	2,2000 €	ATRACURIUM (TRACRIUM) 50 mg 5 mL Solution injectable	2699
Betamethasone (CELESTENE)	1,0400 €	BETAMETHASONE (CELESTENE) 4 mg 1 mL Solution injectable	2154
Betaméthasone (DIPROSTENE)	3,9800 €	BETAMETHASONE DIPROPIO.PHOSPHATE (DIPROSTENE) 1 mL Suspension injectable	2308
Bupivacaine	0,5000 €	BUPIVACAINE 0,50 % (MARCAINE) 100 mg 20 mL Solution injectable	2512
Cefazoline	0,6000 €	CEFAZOLINE IV (CEFACIDAL) 1 g Poudre pour solution injectable	349
Cefotaxime	0,5100 €	CEFOTAXIME IM/IV (CLAFORAN) 1 g Poudre pour solution injectable	350
Cefoxitine	2,0000 €	CEFOXITINE(MEFOXIN) 1 g Poudre pour solution injectable	1903
Ceftazidime	1,0200 €	CEFTAZIDIME (FORTUM) 1 g Poudre pour solution injectable	554
Ceftriaxone	0,4950 €	CEFTRIAXONE IM/IV (ROCEPHINE) 1 g Poudre pour solution injectable	350
Cefuroxime	0,6000 €	CEFUROXIME (ZINNAT) 750 mg Poudre pour solution injectable	1921
Cisatracurium	1,1800 €	CISATRACURIUM (NIMBEX) 10 mg 5 mL Solution injectable	1579
Cloxacilline	0,8500 €	CLOXACILLINE (ORBENINE) 1 g Poudre pour solution injectable	157
Cortivazol	3,9300 €	CORTIVAZOL (ALTIM) 3,75 mg 1,5 mL Suspension injectable	1885
Danaparoide	21,8000 €	DANAPAROIDE (ORGARAN) 750 UI 0,6 mL Solution injectable	196
Dexamethasone	0,6000 €	DEXAMETHASONE (DEXAMETHASONE) 4 mg 1 mL Solution injectable	2653

DCI	Prix unitaire	Intitulé	Référence
Diclofenac	0,2380 €	DICLOFENAC (VOLTARENE) 75 mg 3 mL Solution injectable	2731
Enoxaparine	1,8000 €	ENOXAPARINE (LOVENOX) 10000 UI = 100 mg 1 mL Solution injectable	1383
Fentanyl	0,4700 €	FENTANYL (FENTANYL) 0,5 mg 10 mL Solution injectable	2369
Fondaparinux	0,5000 €	FONDAPARINUX (ARIXTRA) 2,5 mg 0,5 mL Solution injectable	2253
Gadodiamide	34,2400 €	GADODIAMIDE (OMNISCAN) FLACON 5 mmol 10 mL Solution injectable	1403
Gadoteridol	6,7700 €	GADOTERIDOL (PROHANCE) 1396.5mg 5ml Solution injectable	24769
Heparine calcique	2,0500 €	HEPARINE CALCIQUE (CALCIPARINE) 12500 UI 0,5 mL Solution injectable	2184
Heparine sodique	1,0000 €	HEPARINE SODIQUE (HEPARINE SODIQUE) 5000 UI 1 mL Solution injectable	2482
Hydrocortisone	5,8300 €	HYDROCORTISONE (HYDROCORTISONE) 500 mg 5 mL Poudre et solvant pour solution injectable	2442
Ibuprofene	148,6671 €	IBUPROFENE-LYSINE (NEOPROFEN) 20 mg 2 mL Solution injectable	52104
Imipeneme - cilastine	3,1900 €	IMIPENEME/CILASTATINE (TIENAM IV) 500 mg Poudre pour solution pour perfusion	394
Iobitridol	2,0000 €	IOBITRIDOL (XENETIX 350) 20 mL Solution injectable	2261
Iodixanol	5,0000 €	IODIXANOL (VISIPAQUE 320) 20 mL Solution injectable	1577
Iohexol	9,0000 €	IOHEXOL (OMNIPAQUE) 300 6,47 g 10 mL Solution injectable	2564
Iomeprol	3,5770 €	IOMEPROL (IOMERON) 300 12,24 g 20 mL Solution injectable	1556
Iopamidol	3,6720 €	IOPAMIDOL (IOPAMIRON) 370 15,1 g 20 mL Solution injectable	2464
Iopromide	4,0110 €	IOPROMIDE (ULTRAVIST 300) 20 mL Solution injectable	942
Ioversol	7,2005 €	IOVERSOL (OPTIJECT) 350 MG D'IODE/ML SERINGUE 50ml Solution injectable	16602
Ketamine	1,0000 €	KETAMINE (KETAMINE) 50 mg 5 mL Solution injectable	456
Ketoprofene	0,6500 €	KETOPROFENE (PROFENID) 100mg Poudre pour solution injectable	94
Lidocaine - Epinephrine 1%	0,8500 €	LIDOCAINE 10MG/ML ADRENALINE 0.005MG/ML (XYLOCAINE ADRENAL.) ampoule 10 mL Solution injectable	21201
Lidocaine - Epinephrine 2%	0,8500 €	LIDOCAINE 20MG/ML ADRENALINE 0.005MG/ML (XYLOCAINE ADRENAL.) ampoule 10 mL Solution injectable	21202
Lidocaine 1%	0,8700 €	LIDOCAINE (XYLOCAINE) 200mg 20 mL Solution injectable	2738
Lidocaine 2%	0,9200 €	LIDOCAINE (XYLOCAINE) 400mg 20 mL Solution injectable	2739
Mepivacaine	3,0600 €	MEPIVACAINE (CARBOCAINE) 10MG/ML 200 mg 20 mL Solution injectable	1587
Methylprednisolone	0,9200 €	METHYLPREDNISOLONE (SOLUMEDROL) 120mg poudre pour solution injectable	2656
Mivacurium	6,7200 €	MIVACURIUM (MIVACRON) 20 mg 10 mL Solution injectable	1377
Morphine	0,6200 €	MORPHINE(MORPHINE) 10 mg 1 mL Solution injectable	1157
Nadroparine	5,6550 €	NADROPARINE CALCIQUE (FRAXIPARINE) 5700UI 0,6 mL Solution injectable	947
Nalbuphine	0,4200 €	NALBUPHINE (NUBAIN) 20 mg 2 mL Solution injectable	843

DCI	Prix unitaire	Intitulé	Référence
Penicilline G	4,0000 €	BENZYLPENICILLINE (PENICILLINE G) 5 MUI Poudre pour solution injectable	1835
Piperacilline - Tazobactam	1,2900 €	PIPERACILLINE/TAZOBACTAM (TAZOCILLINE) 2000/ 250mg Poudre pour solution pour perfusion	105
Piroxicam	0,8225 €	PIROXICAM (FELDENE) 20mg 1mL Solution injectable	1249
Prednisolone	2,1500 €	PREDNISOLONE (HYDROCORTANCYL) 2.5% 125 mg 5 mL Suspension injectable	2806
Procaine	0,3500 €	PROCAINE (PROCAINE) 1% 50mg 5ml Solution injectable	2790
Propofol	1,5000 €	PROPOFOL LIPURO 500mg 50 mL Emulsion injectable	36821
Remifentanil	1,9000 €	REMIFENTANIL (ULTIVA) 2 mg Poudre pour solution injectable	1571
Rocuronium	4,9580 €	ROCURONIUM BROMURE (ESMERON) 50 mg 5 mL Solution injectable	1402
Ropivacaine	1,3000 €	ROPIVACAINE (NAROPEINE) 2mg/ml 20ml Solution injectable	1673
Sufentanil	0,7600 €	SUFENTANIL (SUFENTA) 250 µg 5 mL Solution injectable	1216
Suxamethonium	1,6100 €	SUXAMETHONIUM (CELOCURINE) 100 mg 2 mL Solution injectable	1841
Thiopental	3,7500 €	THIOPENTAL (PENTOTHAL) OU (TRAPANAL) 500 mg Poudre pour solution injectable	2575
Ticarcilline - Acide clavulanique	6,6000 €	TICARCILLINE/AC.CLAVULANIQUE (CLAVENTIN) 3000 /200mg Poudre pour solution injectable	10
Tinzaparine	1,2000 €	TINZAPARINE (INNOHEP) 10 000 UI ANTI-XA 0,5 mL Solution injectable	1949
Tramadol	0,1880 €	TRAMADOL (CONTRAMAL) 100 mg 2 mL Solution injectable	222
Triamcinolone	1,5500 €	TRIAMCINOLONE (KENACORT RETARD) 40 mg 1 mL Suspension injectable	2472
Vecuronium	5,8500 €	VECURONIUM (NORCURON) 10 mg Poudre pour solution injectable	1199

FACULTE DE PHARMACIE **UNIVERSITE DE LORRAINE**

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 02/04/15

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE présenté par : CHUM Vanessa Sujet : Préparations allergologiques pour intradermoréaction au CHU de Nancy Détermination du coût direct lié à la fabrication par la pharmacie à usage intérieur Jury : Président : Mme Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ , professeur Directeur : Mme Sophie MÉNÉTRÉ, pharmacien Juges : Mme Annick BARBAUD, professeur Mme Françoise GÉRARD, pharmacien	Vu, Nancy, le 2 Mars 2015 Le Président du Jury — Directeur de Thèse Mme D. BENSOUSSAN — Mme S. Ménétré
Vu et approuvé, Nancy, le 3.03.2015 Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine, *Francine PAULUS*	Vu, Nancy, le 12 MARS 2015 Le Président de l'Université de Lorraine, *Pierre MUTZENHARDT* N° d'enregistrement : 6837

N° d'identification :

TITRE

Préparations allergologiques pour intradermoréaction au CHU de Nancy
Détermination du coût direct lié à la fabrication par la pharmacie à usage intérieur

Thèse soutenue le 02 avril 2015

Par Vanessa Chum

RESUME :

La pharmacie de notre établissement prépare pour le service d'allergologie les dilutions nécessaires à la réalisation des tests pour intradermoréactions (IDR). Les préparations sont stériles, réalisées sous hotte à flux d'air laminaire vertical, en atmosphère contrôlée ; elles sont destinées à un patient et sont faites le jour de la pose. L'objectif de notre travail est de déterminer le coût direct lié à cette préparation pour des ordonnances standards avec les principaux produits responsables d'allergies (antibiotiques, produits de contraste iodés, anti-inflammatoires ...)
Nous avons déterminé les coûts directs liés à trois postes de dépenses : le personnel (mesure du temps pharmacien et préparateur en pharmacie hospitalière nécessaire), les matières premières, médicaments et dispositifs médicaux (coût d'achat en fonction des appels d'offres de l'établissement) et le conditionnement des dilutions en flacons stériles (coût d'achat selon les appels d'offres). Le calcul a été fait sur huit ordonnances.
En 2014, la pharmacie a préparé 7536 dilutions d'IDR : anti infectieux (33%), produits de contraste (19%), anesthésiques (16%), anti-inflammatoires (11%), héparines (6%), antinéoplasiques (3%) et autres (12%). Le coût moyen est de 111,15€ [58,76-153,57], les matières premières représentent 13% [1,71-41,15], le conditionnement en flacon stérile 27% [17,74-36,95], le matériel nécessaire à la préparation 9% [6,10-11,04] et la main d'œuvre 51% [33,21-66,56].
Ce coût calculé peut paraitre élevé mais il garantit la qualité et la reproductibilité des préparations ainsi que leur interprétation par le personnel médical. Des pistes sont en cours d'exploration pour rationnaliser les dépenses : convocation de plusieurs patients le même jour pour les mêmes batteries, rationalisation de l'utilisation du matériel, études de stabilité permettant de conserver les flacons entre deux séances. Le travail suivant est la comparaison de ces coûts de préparation et des coûts liés à la pose par les infirmières des IDR avec le tarif d'hospitalisation du groupe homogène de séjour (GHS) d'un patient hospitalisé pour la réalisation de tests cutanés.

MOTS CLES : intradermoreaction – allergologie – coût direct - fabrication

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Sophie Ménétré	**Pharmacie Brabois – CHU Nancy**	**Expérimentale** ■ **Bibliographique** □ **Thème** 6

Thèmes 1 – Sciences fondamentales 2 – Hygiène/Environnement
3 – Médicament 4 – Alimentation – Nutrition
5 - Biologie 6 – Pratique professionnelle