

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER**

FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2018

THESES 2018 TOU3 2034

# THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par

Julie Mirouze

LA PREPARATION DES DOSES A ADMINISTRER :

UNE MISSION DU PHARMACIEN D'OFFICINE ?

Le 29 juin 2018

Directeur de thèse : TABOULET Florence

## **JURY**

Président : TABOULET Florence

1<sup>er</sup> assesseur : CARRERAS Fernand

2<sup>ème</sup> assesseur : DARRIGADE Florence

3<sup>ème</sup> assesseur : SAUNE Christian

**PERSONNEL ENSEIGNANT**  
**de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier**  
**au 08 janvier 2018**

**Professeurs Emérites**

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
M. MOULIS C.	Pharmacognosie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SIE P.	Hématologie

**Professeurs des Universités**

**Hospitalo-Universitaires**

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

**Universitaires**

Mme BARRE A.	Biologie
Mme BAZIARD G.	Chimie pharmaceutique
Mme BENDERBOUS S.	Mathématiques – Biostat.
Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E.	Pharmacologie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
Mme MULLER-STAUTMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. SALLES B.	Toxicologie
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

## Maîtres de Conférences des Universités

### Hospitolo-Universitaires

M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
Mme DE MAS MANSAT V. (*)	Hématologie
Mme JULLIARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique
Mme SERONIE-VIVIEN S.	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

### Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C.	Biophysique
M. BOUJAJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme BOUTET E. (*)	Toxicologie - Sémiologie
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS-VIATGE C.	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme DERAËVE C.	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MIREY G. (*)	Toxicologie
Mme MONFERRAN S.	Biochimie
M. Olichon A.	Biochimie
Mme REYBIER-VUATTOUX K. (*)	Chimie Analytique
M. Sainte-Marie Y.	Physiologie
M. Stigliani J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALO A.	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

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

## Enseignants non titulaires

### Assistants Hospitolo-Universitaires

Mme COOL C.	Physiologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. METSU D.	Pharmacologie
Mme PALUDETTO M.N.	Chimie thérapeutique
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
M. PERES M.	Immunologie
Mme SALABERT A.S	Biophysique

## **Remerciements**

### ***A ma famille, mes ami(e)s, mes collègues,***

*Je vous remercie pour votre soutien, vos encouragements et votre patience. Vous avez toujours été là, même dans les moments les plus difficiles. Ce long parcours aurait été impossible sans vous.*

*Grâce à votre bienveillance, j'ai pu mener à bien mes études.*

### ***A mes juges,***

***A mon Président et directeur de thèse, Madame le Professeur Florence Taboulet, Professeur de droit pharmaceutique*** je vous remercie d'avoir accepté de présider et diriger ma thèse. Votre disponibilité, vos conseils et vos encouragements m'ont été précieux pour l'aboutissement de ce travail.

***A Monsieur Fernand Carreras, Pharmacien inspecteur ARS Occitanie,*** je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'être membre de mon jury et de m'avoir fait partager votre expérience en tant que pharmacien inspecteur.

***A Madame Florence Darrigade, Pharmacien titulaire à la Pharmacie de la Mairie à Escalquens*** je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury, et je vous remercie à titre personnel et professionnel.

***A Monsieur Christian Sauné, Pharmacien titulaire à la Pharmacie Esquirol à Toulouse,*** je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury, pour le partage de votre expérience, et vos remarques constructives.

## TABLE DES MATIERES

Liste des enseignants .....	p. 2
Remerciements .....	p. 4
Table des matières .....	p. 5
Liste des figures .....	p. 8
Liste des tableaux .....	p. 8
Liste des abréviations .....	p. 9
<b>Introduction</b> .....	p. 10

### **Première partie : Le développement de la PDA ..... p. 12 à 34**

#### Chapitre I : Historique et définition

Section I : De la préparation des médicaments à la PDA : une histoire juridique

Section II : Définition de la PDA

#### Chapitre II : Les différentes pratiques officinales de la PDA

##### Section I : Les destinataires de la PDA

A- Patients à domicile

B- Patients en établissements médico-sociaux

1- Circuit du médicament en EHPAD

2- Convention EHPAD-Officine pour l'approvisionnement des médicaments

3- Le pharmacien référent en EHPAD

##### Section II : Aspects techniques de la PDA

A- Les différents types de piluliers

B- Mode opératoire

1- Transmission et analyse de l'ordonnance

2- Elaboration d'un plan de prise

3- Préparation des piluliers

a- Déconditionnement des spécialités pharmaceutiques

b- Médicaments concernés

c- Remplissage des piluliers

d- Les logiciels

C- Personnes habilités à réaliser la PDA

D- Locaux dédiés à la PDA

E- La facturation de la PDA

F- Livraison des piluliers

Chapitre III : Expériences étrangères de la PDA

Section I : Exemple de la Belgique

Section II : Exemple du Québec

Section III : Exemple de l'Angleterre

## **Seconde partie : Les enjeux de santé publique ..... p. 35 à 57**

Chapitre I : La sécurisation du circuit du médicament

Section I : Définition et rôle du conditionnement

Section II : Impact du déconditionnement sur la qualité pharmaceutique

A- Définition de la qualité pharmaceutique

B- Instabilité physico-chimique de la spécialité déconditionnée

C- Risque de contamination

D- Incompatibilité physico-chimique

1- Incompatibilités entre spécialités

2- Incompatibilités avec le nouveau conditionnement

Section III : Impact du déconditionnement sur la traçabilité pharmaceutique

Chapitre II : Optimisation de la prise en charge médicamenteuse

Section I : Iatrogénie médicamenteuse

Section II : Observance

Chapitre III : Les aspects économiques

Section I : Un avantage économique pour les EHPAD

Section II : Une rentabilité instable pour les pharmaciens d'officine

Section III : Impact économique pour l'Etat

## **Troisième partie : Le cadre juridique ..... p. 58 à 78**

Chapitre I : Les principales problématiques juridiques de la PDA

Section I : Personne en charge de la préparation des doses à administrer

Section II : Le statut de la spécialité pharmaceutique :

Section III : La PDA en EHPAD : légalité des conventions

Chapitre II : Les responsabilités du pharmacien dans la pratique de la PDA

Section I : Responsabilité pénale

Section II : Responsabilité civile

Section III : Responsabilité disciplinaire  
Chapitre III : L'adaptation des règles  
Section I : Définition de la PDA  
Section II : Les patients destinataires  
Section III : Personnes habilités à réaliser la PDA  
Section IV : Locaux dédiés à la PDA  
Section V : Mode opératoire de PDA  
    A- Matériel  
    B- Méthode  
Section VI : Livraison des piluliers

**Conclusion ..... p. 79**  
**Bibliographie ..... p. 81**

## Liste des figures

- Figure 1 : Tiroirs nominatifs et chariot de transport des traitements
- Figure 2 : Pilulier classique et pilulier Pluspac Medissimo
- Figure 3 : Pilulier connecté Medissimo Imedipac
- Figure 4 : Cartes blistérisées monodes et multidoses
- Figure 5 : Sachet-dose
- Figure 6 : Machine à déconditionner
- Figure 7 : Automate de PDA
- Figure 8 : « Pourquoi le conditionnement est-il si important pour le patient ? »
- Figure 9 : « Les différents phénomènes d'interactions contenant-contenu »
- Figure 10 : Codification d'une spécialité pharmaceutique
- Figure 11 : Genèse d'un médicament
- Figure 12 : Organisation simplifiée des juridictions en France

## Liste des tableaux

- Tableau 1 : Zones climatiques, conditions de stockage pour étude de stabilité en temps réel
- Tableau 2 : « Conditions de nettoyage pouvant être préconisées dans différentes parties de l'automate »



## Listes des abréviations

PDA	Préparation des Doses à Administrer
EHPAD	Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes
CSP	Code de la Santé Publique
HPST	Hôpital Patient Santé Territoire
DHOS	Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins
GCS	Groupement de Coopération Sanitaire
PUI	Pharmacie à Usage Intérieur
GIR	Groupe Iso-Ressource
ARS	Agence Régionale de Santé
CPAM	Caisse Primaire d'Assurance Maladie
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
LGO	Logiciel de Gestion de l'Officine
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
PMI	Préparation de Médication Individuelle
AFMPS	Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé
CPS	Compendium des Produits et Spécialités pharmaceutiques
MDS	Monitored Dosage System
NHS	National Health Service
ICH	International Conference Harmonisation
CIP	Code Identifiant de Présentation
BUD	Blister Unitaire pré-Découpé
DU	Doses Unitaires
INSEE	Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
IGAS	Inspection Générale des Affaires Sociales
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament des produits de santé
IDE	Infirmier Diplômé d'Etat
OMS	Organisation Mondiale de la santé
URPS	Union Régionale des Professionnels de Santé
MNU	Médicaments Non Utilisés
NGAP	Nomenclature Générale des Actes Professionnels
HAS	Haute Autorité de Santé
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
CPI	Code de la Propriété Intellectuelle
UNPF	Union Nationale des Pharmaciens de France
IFOP	Institut Français d'Opinion Publique

## Introduction

*Le pharmacien doit assurer dans son intégralité l'acte de dispensation du médicament, associant à sa délivrance :*

*1° L'analyse pharmaceutique de l'ordonnance, médicale si elle existe.*

*2° La préparation éventuelle des doses à administrer.*

*3° La mise à disposition des informations et les conseils nécessaires au bon usage du médicament.*

*Il a un devoir particulier de conseil lorsqu'il est amené à délivrer un médicament qui ne requiert pas une prescription médicale.*

*Il doit, par des conseils appropriés et dans le domaine de ses compétences, participer au soutien apporté au patient.*

Cet article R 4235-48 du Code de la Santé Publique (CSP) est le point de départ d'une pratique en développement : la « préparation éventuelle des doses à administrer » à l'officine. La délivrance des médicaments se fait habituellement sous forme de conditionnements industriels standardisés. Le pharmacien d'officine n'intervient pas sur le conditionnement des spécialités pharmaceutiques contrairement à la délivrance des médicaments avec préparation des doses à administrer. Il s'agit d'individualiser le traitement en doses unitaires de prise pour un patient en vue d'une administration ultérieure. Cette pratique porte différents noms suivant le lieu et la personne qui l'effectue : dispensation journalière nominative à l'hôpital, préparation des piluliers par l'infirmière diplômé d'état (IDE), préparation des doses à administrer (PDA) par le pharmacien d'officine. Bien que le résultat soit le même, médicaments sous forme de piluliers journalier, la pratique et ses exigences sont différentes.

A l'officine, la PDA est destinée essentiellement aux résidents des Etablissements d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes (EHPAD). La réforme relative à la modification de la tarification des médicaments dans les EHPAD, introduite par la loi 97-60 du 24 janvier 1997, a favorisé cette pratique. En effet, les EHPAD sollicitent de plus en plus les pharmaciens d'officine pour l'approvisionnement des médicaments (10). Selon Médissimo®, en 2016, 4000 officines fourniraient les médicaments aux EHPAD dont 2050 sous forme de PDA (actuellement, il y a près de 1000 robots générateurs de sachets-dose implantés sur le territoire national). Jusqu'alors réalisée quotidiennement par les IDE, la mise sous pilulier effectuée par les pharmaciens d'officines se transforme alors en PDA. Les EHPAD y voient avant

tout un gain économique mais également sanitaire en terme de sécurisation du circuit du médicament. Les officines quant à elles se positionnent sur la plus-value de leur compétence concernant la gestion du circuit du médicament. La loi Hôpital Patient Santé Territoire (HPST) du 21 juillet 2009 consacre ce rôle avec la définition du pharmacien référent au sein d'un EHPAD. Au-delà de la question des compétences et des aspects de sécurité sanitaire, l'apport économique de la patientèle des EHPAD est non négligeable compte tenu du contexte économique instable de certaines officines.

Actuellement, les officines réalisant la PDA restent minoritaires. Certaines se spécialisent de plus en plus dans cette activité en desservant plusieurs EHPAD, impliquant des méthodes quasi-industrielles. L'absence de cadre juridique précis laisse libre court à une grande hétérogénéité de pratiques, soulevant des questionnements tant juridiques que sanitaires et économiques. La pratique officinale est régie par tout un ensemble de textes juridiques et de bonnes pratiques afin de garantir la qualité des actes pharmaceutiques. Concernant la PDA, bien que citée dans le CSP, il n'existe pas de cadre juridique spécifique. Rien n'interdit la PDA, mais rien ne l'autorise clairement. La profession tente donc de s'organiser par l'intermédiaire de guides de bonnes pratiques et de recommandations, mais celles-ci n'ont aucune valeur juridique.

Quels problèmes et quelles solutions apportent la pratique de la PDA par les pharmaciens d'officines ?

Dans un premier temps, sera traité l'aspect pratique de la PDA telle qu'elle est réalisée aujourd'hui puis, dans un deuxième temps, il conviendra d'étudier les problématiques sanitaires et juridiques de cette pratique, les textes étant en attente depuis plusieurs années.

# Première partie : Le développement de la PDA

## Chapitre I : Historique et définition

### Section I : De la préparation des médicaments à la PDA : une histoire juridique

Jusqu'au XIXème siècle, les pharmaciens d'officine jouissent d'un monopole de fabrication et de vente des médicaments. Ils sont les seuls garants de la qualité et de la traçabilité des médicaments qu'ils délivrent. En 1882, le rapporteur de la commission française de la pharmacopée écrivait : *« le pharmacien exerce une profession purement libérale. C'est lui et lui seul qui est le garant de la qualité des médicaments qu'il délivre, et c'est manquer au devoir professionnel que de substituer aux garanties que présentent les préparations exécutées dans son laboratoire, celles de personnes engagées dans une affaire purement commerciale »*. (2)

A partir de 1945, avec la création de la sécurité sociale, la demande en médicaments n'a cessé de croître. Les industriels venus de la chimie commencent à s'intéresser à la fabrication des médicaments, notamment à l'amélioration de la galénique en variant les formes pharmaceutiques. L'industrialisation de la fabrication des médicaments prend le dessus sur la fabrication officinale. Les laboratoires industriels mettent en avant leurs compétences en terme de standardisation des unités de doses par l'utilisation de machines industrielles. On passe de la préparation magistrale, fabriquée de manière artisanale ; à la préparation industrielle, fabriqué industriellement, à l'avance. Les laboratoires industriels, pour des considérations commerciales, tentent de protéger leurs inventions par la mise en place de brevets.

En 1791, la loi sur les brevets autorise la propriété d'une préparation pharmaceutique qu'elle soit inscrite ou non au Codex. La délivrance du brevet relève du Ministère du Commerce sans évaluation de l'objet breveté. En 1810, un dispositif permettant le rachat par l'Etat d'un brevet est créé pour rendre public les inventions. En 1844, les compositions pharmaceutiques et remèdes sont finalement exclus du dispositif des brevets pour y être réintégrés officiellement en 1941 *via* le système de visas qui marque aussi le début d'une procédure d'évaluation et de contrôle de mise sur le marché de la spécialité pharmaceutique. Il sera ensuite remplacé par un brevet spécial du médicament avec des mesures d'exceptions à la brevetabilité pour des raisons de santé publique. Ces différentes évolutions découlent de la persistance de nombreux

conflits opposant les pharmaciens d'officine et autorités sanitaires aux laboratoires industriels. Les premiers s'opposent à la brevetabilité des médicaments pour des raisons de santé publique. Ils mettent en avant le risque d'un monopole exclusif sur un bien de santé essentiel à la population. L'accès aux modes de préparations des spécialités ainsi que leurs contrôles, apparaissent indispensables pour des raisons de santé publique. Les seconds font valoir leurs capacités de production en terme de qualité et d'innovation et estiment que toute innovation se doit d'être protégée en raison de son investissement. Depuis cette époque, on assiste à un renforcement du régime des brevets relatifs aux médicaments avec de nouveaux arbitrages entre objectif de santé publique et objectif industriel, questionnant l'identité du médicament entre bien public et bien privé. (3) (2).

Actuellement, le pharmacien dispensateur s'en remet au laboratoire pharmaceutique pour la garantir la qualité des médicaments qu'il délivre. La fabrication des médicaments ne lui appartient plus. Les spécialités pharmaceutiques délivrées sont des médicaments préparés à l'avance, présentés sous un conditionnement particulier et caractérisés par une dénomination spéciale (Article L. 5111-2 du CSP). Il en résulte que le fait de déconditionner des spécialités pharmaceutiques sous monopole industriel interroge la légalité de la pratique de la PDA. Cela ravive des conflits anciens entre pharmaciens et laboratoires industriels sur l'appropriation du médicament. D'où toute la complexité de légiférer et d'encadrer une pratique qui implique de redéfinir cet équilibre.

Régulièrement les ministres successifs promettent d'autoriser et d'encadrer juridiquement la pratique de la PDA, sans jamais aboutir :

Monsieur Alain Juppé, premier ministre déclarait en 1995 : « *Afin de limiter les gaspillages, le Premier ministre a enfin annoncé la possibilité, pour les pharmaciens, de déconditionner les médicaments afin d'adapter exactement les quantités vendues aux besoins du patient.* ». Bien qu'il aborde plus spécifiquement la possibilité d'une dispensation à l'unité des médicaments, on retrouve les mêmes problématiques de déconditionnement des spécialités qu'avec la PDA.

Madame Roselyne Bachelot, Ministre de la Santé, déclarait en avril 2009, à destination des pharmaciens d'officine : « *La possibilité de préparer les doses à administrer (PDA) pour les personnes hébergées en EHPAD vous sera reconnue dans le respect des bonnes pratiques.* » (4)

Monsieur Xavier Bertrand, Ministre de la santé déclarait en 2012 « *nous sommes dans la dernière ligne droite sur la PDA, il s'agit d'autoriser la réalisation de la PDA par les pharmaciens d'officine ou d'encadrer la possibilité d'un recours à un tiers, le pharmacien restant le pivot* » (5)

Quant à l'actuelle Ministre de la santé, Madame Agnès Buzyn, elle déclarait le 22 mars 2018 : « *Au regard de la disparité des pratiques actuelles, et afin de renforcer la prévention de la iatrogénie médicamenteuse, je souhaite organiser de manière plus efficiente la préparation des doses à administrer (PDA), ou mise en pilulier chez les personnes âgées dépendantes, qu'elles soient à leur domicile ou résidentes d'un établissement hébergeant des personnes âgées dépendantes (EHPAD). La préparation des doses à administrer : constitue une amélioration dans la sécurité de la dispensation des médicaments ; et un moyen efficace de prévenir la iatrogénie médicamenteuse chez les patients dépendants.* » (6)

Malgré ces prises de positions des gouvernements successifs en faveur de la PDA, les textes encadrant la PDA sont toujours en attente et la pratique fait toujours débat.

## **Section II : Définition de la PDA**

En 1995 apparaît officiellement la PDA avec la définition de l'acte de dispensation dans le CSP (article R 4235-48 du CSP). Il n'y a pas de définition juridique précise, néanmoins cette éventualité y est clairement précisée : « la préparation éventuelle des doses à administrer » (5)

L'analyse des termes « préparation éventuelle des doses à administrer » choisis dans le règlement permettent d'approcher une définition juridique de la PDA.

La locution « *éventuelle* » renvoie à la notion de droit éventuel dont la définition est : « *Qui est suspendu par une condition, ou résoluble dans certains cas* », à différencier de la locution « *le cas échéant* » qui signifie que « *la règle énoncée ne*

*trouvera à s'appliquer que si certaines conditions ou circonstances sont réunies* ». Eventuelle renvoie donc à la notion de non systématique et non généralisable. La PDA est donc une réponse individualisée pour un patient déterminé et à un moment précis.

Le terme dose en pharmacie se définit comme une « quantité précise de médicament généralement exprimée par le poids ou la mesure qui doit être administrée à un malade ».

La préparation en pharmacie renvoie à l'activité de préparation des médicaments, par le pharmacien, pour les patients s'approvisionnant dans la pharmacie.

Les doses à administrer sont donc une quantité précise de médicaments, ici exprimés en doses unitaires de prises, destinées à un patient déterminé, et préparées par le pharmacien.

Au vu de cette approche des termes juridiques on peut donc définir la PDA comme étant la préparation des doses destinées à être administrées à un patient particulier. Elle répond à un besoin particulier à un moment précis et ne peut être ni systématique ni généralisable. Elle fait partie intégrante de l'acte de dispensation du médicament et doit donc être réalisée par le pharmacien ou sous contrôle effectif de celui-ci. Elle ne peut pas être réduite à un acte purement technique et doit être associée aux autres étapes de dispensation du médicament telles que définies par le CSP.

On retrouve d'autres définitions non officielles de la PDA dans le dictionnaire de l'Académie nationale de pharmacie ou proposées par la Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins (DHOS).

La DHOS définit la PDA comme « la préparation galénique des doses quand celle-ci est nécessaire ... cette préparation inclut la division des préparations multidoses et leur reconditionnement sous forme unitaires, ainsi que l'étiquetage »

L'Académie nationale de la pharmacie dans son dictionnaire définit la PDA comme une « opération hospitalière pouvant consister :

**1-** à réaliser un conditionnement unitaire et une répartition des médicaments prescrits, par patient et par séquence d'administration, en vue de leur administration aux patients par les infirmières. Manuelle ou informatisée, centralisée ou décentralisée, cette dispensation, à délivrance nominative, permet de sécuriser le circuit du médicament ;

**2- à procéder à une préparation galénique des doses quand elle s'avère nécessaire. »**

La PDA s'est d'abord développée en milieu hospitalier par nécessité d'où ces définitions présentant la PDA comme une opération hospitalière.

Dans son rapport de 2013, l'Académie nationale de pharmacie a fait évoluer sa définition : « La PDA consiste à préparer, dans le cas où cela contribue à une meilleure prise en charge thérapeutique du patient, les doses de médicaments à administrer, de façon personnalisée, selon la prescription, et donc par anticipation du séquençement et des moments des prises, pour une période déterminée. Cette méthode vise à renforcer le respect et la sécurité du traitement et la traçabilité de son administration. » En l'absence de cadre juridique précis, la PDA se définit actuellement par sa pratique. Une étude de la pratique officinale de PDA permettra de mieux appréhender cette pratique et les différentes problématiques qu'elle soulève qu'elles soient sanitaires, économiques ou juridiques.

## **Chapitre II : Les différentes pratiques officinales de la PDA**

### **Section I : Les destinataires de la PDA**

La PDA est destinée aux patients s'approvisionnant dans la pharmacie. Elle est réalisée avec l'accord du patient, sur proposition du médecin, du pharmacien ou à la demande du patient lui-même. Elle concerne des patients dans l'incapacité de gérer eux-mêmes leurs traitements ou présentant des difficultés de gestion du plan de prise. Il peut s'agir de patients présentant des troubles physiques et/ou cognitifs ou bien de patients chroniques polymédiqués avec des ordonnances complexes. Les ordonnances complexes sont définies à partir de 5 lignes de traitements. La PDA peut faciliter la prise de plusieurs médicaments par jour en individualisant les moments de prise des médicaments sous forme de pilulier.

#### **A- Patients à domicile**

Pour les patients à domicile, la PDA peut être une solution afin d'optimiser la prise en charge médicamenteuse du patient, d'améliorer l'observance médicamenteuse et de limiter le risque iatrogène chez des sujets à risque. Mais en l'absence de réglementation précise et de prise en charge par l'assurance maladie, la PDA pour les



patients à domicile reste anecdotique, sauf dans certains territoires dépourvus d'EHPAD comme les départements d'Outre-Mer (DOM). Certains pharmaciens proposent la PDA à leur patient moyennant facturation à leur charge. Sachant que les patients âgées et/ou dépendants peuvent bénéficier de l'aide d'une IDE pour l'administration des médicaments, le recours au pharmacien d'officine pour la PDA reste limité dans ce cas précis. La préparation des piluliers sera alors effectuée par l'IDE sans recourir à la PDA.

## **B- Patients en établissements médico-sociaux**

Pour les patients en établissements médico-sociaux (établissements pour personnes handicapés, établissements pour personnes âgées dépendantes ou non), la PDA peut constituer une méthode d'approvisionnement en médicaments des résidents dans la mesure où elles ne disposent pas de pharmacie à usage intérieur. En effet, l'approvisionnement des médicaments peut se faire de différentes manières : soit l'établissement dispose d'une pharmacie à usage intérieur (PUI) et gère donc lui-même son approvisionnement en médicaments, soit il n'en dispose pas et passe donc par un groupement de coopération sanitaire (GCS) ou une pharmacie d'officine (article L. 5126-6 du CSP). Un GCS permet à un établissement de santé d'approvisionner un autre établissement en médicament via sa PUI. Pour des raisons financières, en l'absence d'obligation de disposer d'une PUI, la plupart de ces établissements confient l'approvisionnement des médicaments à une pharmacie d'officine. Celles-ci vont alors délivrer les médicaments soit de façon conventionnelle sous leurs conditionnements d'origine, soit sous forme de piluliers, *via* la PDA. La PDA à destination des résidents en EHPAD représente la majorité de l'activité de la PDA actuellement. Il convient donc de comprendre le circuit du médicament en EHPAD.

### **1- Circuit du médicament en EHPAD**

Le circuit du médicament en EHPAD fait intervenir différents professionnels de santé se répartissant les différentes étapes : prescription, dispensation et administration des médicaments. Le pharmacien intervient donc sur l'étape de dispensation du médicament en coordination avec les médecins et IDE (7) (11).

L'hétérogénéité des structures accueillant des personnes âgées fait que le législateur a préféré laisser libre choix aux directeurs d'EHPAD concernant l'approvisionnement

des médicaments. Fin 2016 on dénombrait 6 900 EHPAD dont 43 % publics. 71,3 % des EHPAD font le choix de s'approvisionner en médicaments *via* les pharmacies d'officine. Parmi les pharmacies d'officine 41,36% approvisionnent un ou des EHPAD dont 22,41 % effectue un système de PDA. (8) (9). Les médicaments sont en général livrés une à deux fois par jour par la pharmacie, rarement avec des conditions de transport sécurisées. Les officines dispensatrices sont situées à proximité de l'EHPAD, mais peuvent parfois être un peu plus éloignées dans le cadre d'un appel d'offre pour pratiquer la PDA automatisée, toutes les officines n'étant pas équipées pour cela. (10) 40% des EHPAD s'approvisionnent *via* une seule pharmacie, 80% en milieu rural.

Jusqu'à maintenant, il n'y a pas d'obligation de disposer d'une PUI dans les EHPAD. La facturation des médicaments s'effectue directement auprès des résidents *via* les soins de ville, le médicament n'est pas intégré dans le forfait de fonctionnement de l'EHPAD. Il existe deux modes de facturation : soit directement à la sécurité sociale, soit à l'expérimentation *via* une enveloppe budgétaire allouée par l'Agence Régionale de Santé (ARS). Mais avec la médicalisation grandissante de ces structures cela pourrait changer. 50% des résidents en EHPAD présentent un niveau de dépendance élevée avec GIR 1 ou 2. Le GIR est un groupe iso-ressources qui permet de classer les personnes âgées en 6 groupes selon leur degré de perte d'autonomie, de GIR 1 à GIR 6, respectivement du plus dépendant au moins dépendant. Cette dépendance sera évaluée par les capacités de la personne âgée à accomplir des activités corporelles, mentales, domestiques et sociales. Par exemple, le GIR 1 concerne des personnes âgées alitées ou sur un fauteuil en permanence ; avec des capacités mentales altérées, ou bien des personnes âgées en fin de vie, tandis que le GIR 6 concerne des personnes âgées encore autonome pour les actes essentiels de la vie courante.

Le profil des résidents en EHPAD est représenté majoritairement par des patients âgés, 85,7 ans d'âge moyen, polypathologiques avec à 64,5% des ordonnances chroniques complexes (soit plus de 5 médicaments différents), ce qui représente un coût de 3,83€ par jour en médicaments par résident. Selon une étude Medissimo® sur l'usage des médicaments en EHPAD entre 2011 et 2013, les 5 classes thérapeutiques les plus prescrites sont les psychotropes, les antihypertenseurs, les hypnotiques, les antidépresseurs et les anticoagulants. (1) (7)

## 2- Convention EHPAD-Officine pour l'approvisionnement des médicaments

L'approvisionnement des médicaments d'un EHPAD *via* une pharmacie d'officine nécessite la signature d'une convention (article L. 5126-1 du CSP). L'EHPAD publie un appel d'offre pour l'approvisionnement des médicaments. Les pharmacies intéressées répondent à cet appel d'offre. Une ou plusieurs pharmacies peuvent être choisies pour approvisionner l'EHPAD en médicaments, même si dans les faits ce n'est rarement le cas compte tenu de la complexité du circuit du médicament. L'appel d'offre ne peut pas imposer une marque de matériel mais peut indiquer un type de matériel préconisé, par exemple une exigence de PDA automatisée. (1)

La fourniture des médicaments se fera soit sous forme classique c'est-à-dire sous leur conditionnements d'origine et c'est le personnel de l'EHPAD qui réalisera les piluliers, soit après PDA et c'est la pharmacie qui réalisera les piluliers. La PDA peut soit être proposée par le pharmacien soit, plus fréquemment, imposée par l'EHPAD.

Une convention concernant les modalités de fourniture des médicaments et les engagements respectifs est signée entre les deux parties. Afin de vérifier l'absence de clause contraire à la déontologie, celle-ci doit être transmise à l'ordre national des pharmaciens pour avis ainsi qu'à l'autorité administrative (article L. 5126-6 du CSP). Elle sera également transmise par le directeur de l'EHPAD au directeur général de l'ARS pour information ainsi qu'à la Caisse Primaire d'Assurance Maladie (CPAM). (12)

L'EHPAD élabore un cahier des charges définissant l'ensemble de la prestation pharmaceutique. Des modèles de convention sont proposés par des fournisseurs en matériel de PDA tels que Medissimo®, Robotik technology®, Praticima®, Omnicell®, HD Medi®. La convention est construite sous forme d'articles. On peut y retrouver un rappel des termes légaux relatifs à l'acte de dispensation du médicament, des chapitres sur la préparation, la livraison et la conservation des médicaments, l'organisation de la substitution des médicaments, la dotation en soins urgents, la gestion des alertes sanitaires, ainsi que les modalités de la PDA et le suivi personnalisé du résident. On retrouve également des paragraphes relatifs à la tarification et aux responsabilités respectives. (13)

Cette convention doit désigner un pharmacien référent, et rappeler le libre choix du patient concernant son officine et le recueil de l'accord préalable du patient. Le patient garde le libre choix de son pharmacien et de la gestion de ses traitements lorsqu'il en

a les capacités. Dans les faits, lors de son entrée à l'EHPAD le patient signe une clause de délégation à l'EHPAD concernant l'approvisionnement en médicaments. De plus, compte tenu d'un niveau de dépendance élevé des résidents en EHPAD ceux-ci ne sont pas toujours en capacité d'exprimer ce libre choix. Il convient de rappeler que les patients résidents en EHPAD sont considérés comme « à domicile » et conservent donc leur liberté de choix du prescripteur et du pharmacien.

En plus de la dispensation des ordonnances de chaque résident, la pharmacie dispensatrice doit être en capacité de fournir à l'EHPAD un stock d'urgence de médicaments. Celui-ci est défini par le médecin coordonnateur. La pharmacie doit être en mesure de livrer les médicaments en cas d'urgence ce qui implique qu'elle ne soit pas trop éloignée physiquement de l'EHPAD. Un protocole concernant le circuit du médicament est établi en collaboration avec le pharmacien, le médecin coordonnateur, l'infirmier diplômé d'état coordinateur (IDEC) et la direction de l'EHPAD. (14)

Le rôle du pharmacien en EHPAD ne se limite pas en général à la fourniture en médicaments. En plus du rôle de pharmacien dispensateur il peut également être désigné comme pharmacien référent.

### **3- Le pharmacien référent en EHPAD**

Depuis la loi HPST de 2009, l'article 64 prévoit la possibilité de désigner un pharmacien référent au sein de l'EHPAD. Ses missions sont définies dans l'article L.5126-6-1 du CSP. Son rôle est de garantir une dispensation sécurisée des médicaments au sein des EHPAD en organisant le circuit du médicament. (10) (14)

Il participe à la PDA, aux réunions de coordination, à la rédaction de la liste des médicaments à utiliser préférentiellement dans chaque classe pharmacothérapeutique, ainsi qu'à la liste des médicaments d'urgence, à la mise en place de procédures et de bonnes pratiques, à l'informatisation de la prescription et enfin, au bon usage des produits de santé. Il participe également à la commission gériatrique de l'établissement. (14)

## Section II : Aspects techniques de la PDA

### A- Les différents types de piluliers

La PDA à l'officine consiste à reconditionner les médicaments d'un patient déterminé dans un pilulier. La répartition des doses s'effectue selon le plan de prise journalier des traitements médicamenteux du patient défini sur l'ordonnance. La PDA est en général effectuée pour des durées de traitement allant de un à 28 jours mais en général par fractionnement de sept jours afin de permettre des modifications de traitements ainsi que de limiter la durée de conservation de la spécialité hors conditionnement. Les doses unitaires sont prêtes à être administrées ultérieurement au patient. (1) (10)

Les piluliers sont des dispositifs permettant de répartir les doses de médicaments d'un patient identifié, selon une prescription. Cette répartition se fait dans des espaces délimités en fonction des moments de prise des médicaments : matin, midi, soir, coucher. Pour les patients en EHPAD, chaque résident dispose en général d'un double jeu de piluliers pour permettre un système de rotation (10) (14). Différents types de piluliers existent et leur choix se fera en fonction de la méthode de PDA utilisée (manuelle ou automatique), du destinataire (patients à domicile, patients en EHPAD ; gérant seul ou non son pilulier), du coût, de la chronophagie pour la préparation des piluliers, et de la sécurité en terme de traçabilité de la pratique.

La mise sous pilulier peut nécessiter des étapes de déconditionnement, reconditionnement et surconditionnement :

- Le déconditionnement consiste à extraire le médicament de son conditionnement primaire (déblisterisation) et/ou secondaire,
- Le reconditionnement consiste à remettre les médicaments dans un nouveau conditionnement,
- Le surconditionnement permet de garder le médicament dans son conditionnement primaire, en y ajoutant un conditionnement secondaire sous forme de sachet ou pilulier afin de le protéger, stocker ou sceller. Cette technique n'est actuellement utilisée qu'en milieu hospitalier

Les piluliers peuvent être à usage unique en sachets-doses ou cartes blistérés, ou réutilisables :

- Piluliers réutilisables : Il s'agit d'un plateau compartimenté où les médicaments sont répartis en fonction des jours et des moments de prise. Les médicaments peuvent subir une étape préalable de déblistérisation, reconditionnement ou surconditionnement. Parmi les piluliers réutilisables on trouve les piluliers individuels ou semainiers et les piluliers en système « tiroir » retrouvés principalement en établissement de santé.
- Piluliers tiroirs : les médicaments non déblistérés sont placés dans des tiroirs munis de séparateurs disposés en fonction du plan de prise. Chaque tiroir est réservé à un patient. L'ensemble des tiroirs nominatifs est transporté via un chariot de transport des traitements (figure 1).



*Figure 1 : « Tiroirs nominatifs et chariot de transport des traitements » (7)*

- Piluliers individuels (figure 2) : les doses à administrer sont réparties en fonction du moment de prise, matin, midi, soir, coucher dans des compartiments séparés sous forme de semainiers. Ceux-ci nécessitent en général une étape de déblistérisation du médicament, mais afin d'éviter cela et d'assurer une

meilleure traçabilité certains fabricants (Practicdose®, Medissimo®, Manrex®) proposent des piluliers suffisamment grands pour contenir le médicament dans son conditionnement primaire d'origine.



Figure 2 : pilulier classique (gauche) et pilulier Pluspac Medissimo® (droite) (15)

Il existe également des piluliers connectés électroniques (figure 3) équipés de diode électroluminescente ou LED s'allumant et indiquant ainsi quel compartiment doit être administré. Des capteurs peuvent également détecter quel compartiment a été pris. Certains sont même équipés d'une connectivité General Packet Radio Service (GPRS) permettant d'alerter en cas de problèmes. (1)



Figure 3 : Pilulier connecté Medissimo Imedipac® (10)

- Piluliers à usage unique : Que ce soit pour les cartes blistérées ou les sachets doses, ils nécessitent des étapes de déconditionnement y compris de déblisterisation. Chaque pilulier sera tracé avec l'identification du patient et de

la spécialité.

Les cartes blistérées (figure 4) sont des supports en plastique munis d'alvéoles recouvertes d'un film autocollant ou thermosoudé. Elles peuvent être monodoses ou multidoses. Chaque alvéole contient un (monodose) ou plusieurs médicaments (multidoses) répartis en fonction du moment de prise. Sont précisés le nom du patient et de la spécialité, le numéro de lot et la date de péremption et la posologie. Des codes couleurs peuvent être présents désignant les moments de prise. Chaque carte blistérée contient le traitement pour une semaine d'un patient et peut être rangée dans un classeur. (7)



Figure 4 : Cartes blistérées monodoses (gauche) et multidoses (droite) (15)

Les sachets-doses (figure 5) sont des petits sachets individuels en plastique contenant les médicaments déblistérés. Ils ne se retrouvent que dans le cadre de la PDA automatisée. Ces sachets peuvent être unidoses c'est à dire ne contenant qu'un seul médicament ou multidoses contenant plusieurs médicaments répartis en fonction du plan de prise.

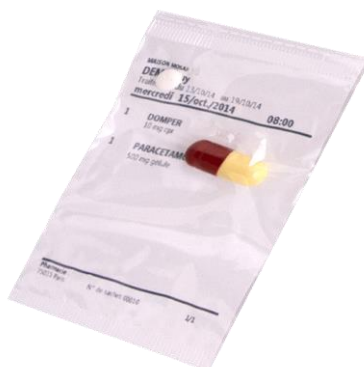


Figure 5 : Sachet-dose (15)



## **B- Mode opératoire**

### 1- Transmission et analyse de l'ordonnance

Le pharmacien récupère l'ordonnance soit directement auprès du patient ou de l'EHPAD, soit par fax. Pour les patients hors EHPAD, s'approvisionnant directement à la pharmacie ; certaines applications mobiles permettent également de transmettre directement une photo de l'ordonnance sur le logiciel de gestion de l'officine (par exemple l'application « ma pharmacie mobile » via le logiciel Winpharma®). Le pharmacien procède alors à l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance dans le respect des bonnes pratiques de dispensation du médicament :

- Analyse règlementaire : contrôle de l'authenticité, de l'intégrité et de la licéité de l'ordonnance
- Analyse pharmacologique et pharmaceutique personnalisée : vérification des éventuelles interactions médicamenteuses, vérification de la forme galénique, dosage, posologie, contre-indications dans le contexte médical du patient

### 2- Elaboration d'un plan de prise

Les moments de prise des médicaments peuvent être spécifiés sur l'ordonnance et devront rester le plus fidèle possible à la volonté du prescripteur. Si tel n'est pas le cas, le pharmacien, par son expertise pharmaceutique, devra les définir ainsi que les vérifier. Ceux-ci seront déterminés en fonction des contraintes pharmacocinétiques des médicaments, du mode de vie du patient et en collaboration avec l'équipe soignante.

Plusieurs paramètres vont déterminer le plan de prise : la prise alimentaire, l'effet recherché, la tolérance et l'acceptabilité par le patient. Quand l'administration du médicament est effectuée par une autre personne que le patient, l'aidant ou l'infirmière, d'autres contraintes extérieures entrent en jeu qui ne permettent pas toujours d'avoir un plan de prise personnalisé pour chaque patient (résident d'un EHPAD par exemple). L'objectif est toujours un bon usage des médicaments et une bonne observance. (10)

### 3- Préparation des piluliers

La préparation des piluliers requiert les mêmes règles d'hygiène et de sécurité qu'impose la préparation des médicaments. Bien que légalement non opposables, les bonnes pratiques de préparation des médicaments restent une référence en cas de contentieux.

Certains groupements pharmaceutiques ou fournisseurs en matériel de PDA (Univers Pharmacie®, PHR®, Giphar®, Robotik Technology®) accompagnent les pharmaciens se lançant dans la PDA en leur fournissant des solutions globales, avec des guides de bonnes pratiques.

#### a- Déconditionnement des spécialités pharmaceutiques

Dans la majorité des cas, la PDA nécessite une étape de déconditionnement des spécialités pharmaceutiques ; celle-ci pourra se faire soit manuellement soit à l'aide d'une machine à déconditionner ou déblistéreuse (figure 6). Les blisters ou plaquettes de blisters sont placés sous un rouleau ou un poinçon qui permet de séparer les médicaments de leur blister. L'actionnement de la machine se fera soit de façon manuelle à l'aide d'une manivelle, soit automatiquement en fonction des modèles.



*Figure 6 : Machine à déconditionner (15)*

Le fait de déblister une spécialité pharmaceutique engendre une rupture dans la garantie de traçabilité et de qualité du produit tel qu'il a été défini par l'industriel. Dans la mesure du possible seront donc privilégiées les spécialités commercialisées en vrac, mais pour l'instant seulement trois laboratoires génériques les proposent. Les laboratoires Mylan®, Biogaran® et Arrow® proposent des conditionnements en flacons multidoses destinés à la PDA automatique ainsi que des conditionnements unitaires sous forme de blisters prédécoupés ou BUD (avec identification du médicament, date de péremption et numéro de lot) destinés à la PDA manuelle. Chacun de ces conditionnements différents nécessite de dédoubler les autorisations de mise sur le marché (AMM) c'est à dire d'obtenir une nouvelle AMM avec les études qui en découlent pour présenter la spécialité sous un nouveau conditionnement. En l'absence de réglementation précise, les autres laboratoires restent pour l'instant prudents face à un nouveau marché incertain. (16) (1)

#### b- Médicaments concernés

Toutes les spécialités pharmaceutiques ne pourront pas être déconditionnées et reconditionnées en piluliers. Compte tenu des modalités de conservation des médicaments ou de leur galénique, la PDA ne pourra être effectuée que pour les formes sèches solides à l'exclusion de celles présentant des conditions particulières de conservation, d'administration, de suivi ou de réglementation (stupéfiants). Les formes sirops, sachets ne pourront pas être mises dans les piluliers.

Concernant les prises fractionnées nécessitant de couper le comprimé en deux ou en quatre, cela sera réalisé au moment de la préparation des piluliers, sauf pour les médicaments à posologie ajustable (par exemple les antivitamines K).

Pour les autres formes galéniques dispensées dans leur conditionnement d'origine la préparation des doses sera réalisée par l'infirmière au moment de l'administration, dans le cas des EHPAD.

#### c- Remplissage des piluliers

Le remplissage des piluliers peut se faire de façon manuelle, ou automatisée. Les doses préparées seront étiquetées et identifiées afin de garantir la traçabilité. Le pharmacien effectuera un contrôle final de la PDA avant de libérer les lots de piluliers. S'agissant des sachets doses, le premier sachet sera un sachet de traçabilité

contenant toutes les informations nécessaires à celle-ci. (14)

La PDA automatisée fait intervenir des automates ou robots (figure 7). Le choix de l'équipement se fera en fonction du nombre de lits, de la liste préférentielle de médicaments établie par le médecin coordinateur, de l'équipement informatique de l'EHPAD, de la convention EHPAD-officine, du coût, de l'évolutivité et des capacités de production du système de PDA.

De nombreuses sociétés proposent différents types d'automates adaptés à l'officine tels que Mdose, Practidose, Distrimed, Oréus, Omnicell, HDMedi, Robotik Technology. Un automate coûte de 50 000 € à 200 000 € et a une durée de vie moyenne de 7 ans (17) (1). Certains automates, avec une contenance de 500 cassettes permettent de produire une PDA pouvant aller jusqu'à 2 000 piluliers. On se rapproche donc des limites du champ officinal avec ces moyens de production semi-industriel. (18) L'automate est piloté par informatique. Le chargement des médicaments se fait dans des cassettes de stockage, chacune contenant une spécialité précise. Pour des raisons évidentes d'hygiène et de traçabilité, il convient de n'introduire dans la cassette qu'une spécialité de même lot et de même date de péremption. Les doses à administrer sortent sous forme de sachets doses transparents où sont imprimées les données d'identification du patient et de la spécialité. La traçabilité est assurée par un code barre ou data matrix contenant le nom du patient et du prescripteur, le médicament, le numéro de lot, l'opérateur. (19)



*Figure 7 : Automate de PDA (15)*

#### d- Les logiciels

On trouve deux types de logiciels utilisés dans le cadre de la PDA :

Logiciel de gestion officinale (LGO) : logiciel classique qui permet la facturation et la délivrance des médicaments.

Logiciel de production de l'automate : après transmission des données au logiciel de gestion du robot, celui-ci s'occupe de toute l'étape de production des doses. En fonction des éléments transmis par le LGO, le planificateur du logiciel de production ordonne la production par l'automate des piluliers. Le logiciel de l'automate assure également les fonctions de planification et de traçabilité afin de sécuriser la PDA aux différentes étapes de production.

Des logiciels spécifiques ont été créés pour la réalisation de la PDA, ils permettent de gérer la préparation des piluliers par les opérateurs. Des interfaces logicielles peuvent être ajoutées afin de fluidifier et sécuriser la PDA. En effet chacun de ces logiciels peut être fourni par un même fournisseur ou des fournisseurs différents d'où l'importance d'utiliser des interfaces pour la bonne communication de ceux-ci. L'utilisation de fournisseurs différents peut imposer une double saisie des informations multipliant le risque d'erreurs. (20) (21)

#### **C- Personnel réalisant la PDA**

La PDA est réalisée par des préparateurs en pharmacie, sous contrôle du pharmacien d'officine. En fonction du nombre de piluliers à préparer et de la méthode utilisée, le personnel pourra être uniquement affecté à cette activité. Pendant la réalisation de la PDA aucune autre activité ne sera effectuée par le personnel.

L'administration des médicaments sera faite ensuite par le patient, un aidant ou le personnel infirmier. Hors du cadre de l'officine, les IDE ont également la possibilité de réaliser la préparation des piluliers au domicile des patients ou dans les EHPAD. La réalisation de la préparation des piluliers dans les EHPAD par les IDE, occupe 20 à 30 % de son temps de travail, et engendre un taux d'erreurs important.

## **D- Locaux dédiés à la PDA**

La PDA est réalisée soit à l'officine, soit *in situ* dans l'EHPAD. Selon le rapport Verger de 2013, 10 à 15% des pharmaciens réalisant la PDA pour des EHPAD le font sur place, à l'EHPAD.(8)

A l'officine, la PDA sera réalisée soit dans le préparatoire de la pharmacie, soit dans un local aménagé spécifiquement pour la PDA. C'est notamment le cas pour la PDA automatisée. Le local affecté à la PDA comprend différentes zones (22) :

- une zone de nettoyage du matériel avec un point d'eau
- une zone de préparation des doses à administrer
- une zone de rangement des produits matériels et consommables
- une zone de stockage des médicaments facturés destinés à la PDA

## **E- La facturation de la PDA**

Actuellement, aucune rémunération spécifique pour l'acte de PDA n'est prévue. Seul les consommables sont facturés. La facturation s'effectue de manière conventionnelle, à la boîte.

Pour les patients à domicile, il s'agit d'une facturation classique avec un volet médicaments facturés et un volet honoraire de dispensation. Les modalités de prise en charge restent inchangées avec une part prise en charge par l'assurance maladie et une part par l'assurance complémentaire. Certains pharmaciens (groupement Giphar) facturent en plus le service de PDA pour 5 à 8 € le semainier, mais il reste à la charge du patient. (5)

Pour les résidents en EHPAD, pour les EHPAD ne disposant pas de PUI, à tarif partiel soit 71% des EHPAD, il s'agit également d'une facturation classique. En effet, les médicaments rentrent dans le cadre des soins de ville et sont donc remboursés directement aux résidents. (8) (10)

Le budget des EHPAD est divisé en trois parties :

La section hébergement : à la charge du résident

La section dépendance : à la charge du conseil général

La section soins : à la charge des régimes d'assurance maladie

L'inclusion des médicaments dans la dotation de soins dépend de l'existence d'une PUI. En l'absence de PUI les médicaments en sont exclus et sont facturés directement aux résidents à partir de l'enveloppe en « soins de ville ». Cette tarification des médicaments dans les EHPAD subit régulièrement des évolutions et fait l'objet d'expérimentations.

En effet en 1999, le tarif journalier de la section soins pouvait être global, c'est-à-dire incluant les médicaments dans la dotation de soins, ou partiel. La liberté de choix est laissée aux EHPAD entre un tarif journalier global ou partiel.

En 2001, le médicament est inclus dans le tarif journalier de la section soins, qu'il soit global ou partiel, pour être ensuite retiré quel que soit le tarif global ou partiel choisi. La seule exception permettant d'intégrer le médicament dans le tarif journalier est de disposer d'une PUI.

En 2009, une nouvelle tentative de réintégration du médicament dans le forfait soin est envisagée, une expérimentation avant généralisation est mise en place mais est finalement abandonnée. (23)

Il va de soi que si cette réintégration finit par avoir lieu, avec une obligation de disposer d'une PUI, la PDA en EHPAD par les pharmaciens d'officine ne sera plus réalisable, avec les conséquences économiques que cela engendrera sur les officines ayant investi dans cette activité.

## **F- Livraison des piluliers**

Pour les patients à domicile, les piluliers sont en général directement récupérés à l'officine par le patient lui-même ou par un aidant. Concernant les piluliers destinés aux résidents des EHPAD ceux-ci sont en général livrés une à deux fois par jour aux IDE de l'EHPAD. La livraison est effectuée en général par un préparateur en pharmacie mais peut être réalisée par tout membre du personnel de l'officine ou un sous-traitant, dans la mesure où les conditions de transport respectent la sécurité et la confidentialité. En pratique, on observe que les conditions de transport sont rarement sécurisées.

Le CSP précise les conditions de livraison des médicaments dans les bonnes pratiques de dispensation du médicament. Les règles de livraison des piluliers sont rappelées dans la convention EHPAD-officine. (13)

### **Chapitre III : Expériences étrangères de la PDA**

#### **Section I : Exemple de la Belgique**

En Belgique, la préparation des doses à administrer est désignée par le terme de préparation de médication individuelle (PMI). Elle est encadrée par un arrêté royal du 24 septembre 2012.

La PMI est définie juridiquement comme « l'opération consistant à enlever de leur conditionnement primaire un ou plusieurs médicaments et ensuite le cas échéant de les regrouper dans un seul conditionnement fermé d'administration individuelle, destiné à un patient individuel à un moment déterminé ». Elle comprend l'acte technique c'est-à-dire la mise sous piluliers mais également le suivi personnalisé des soins pharmaceutiques avec notamment l'analyse pharmaceutique et l'élaboration du schéma d'administration.

La PMI peut être manuelle ou automatisée. Dans ce cas, elle nécessite la communication préalable du souhait de PMI automatisée par écrit à l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS). Seul l'acte technique de la PMI automatisé pourra être sous-traité.

Les personnes habilitées à réaliser la PMI sont les pharmaciens d'officine et les pharmaciens hospitaliers et cela ne pourra se faire qu'à la pharmacie.

La PMI peut être réalisée pour tous les médicaments et compléments alimentaires sous forme orale et sèche, qu'ils soient prescrits ou non pour une durée maximum de 30 jours. Les règles minimales d'étiquetage et de traçabilité sont définies par arrêté royal.

La PMI étant une disposition d'exception, les pharmaciens n'ont pas besoin d'autorisation de fabrication pour cette prestation.



Concernant la facturation, le pharmacien peut facturer les frais liés à l'acte technique de PMI uniquement. L'acte de suivi des soins pharmaceutiques ne peut pas être facturé et aucun honoraire n'est pour l'instant prévu. (39)

## **Section II : Exemple du Québec**

Les médicaments sont majoritairement conditionnés sous forme de comprimés ou gélules stockés dans des pots de 100 ou de 500 unités. La délivrance se fait donc à l'unité, en délivrant le nombre exact de comprimés nécessaires. Contrairement à la France, le pharmacien a donc un accès visuel direct aux spécialités pharmaceutiques et est en capacité d'identifier les comprimés de spécialités pharmaceutiques par leurs caractères organoleptiques. Pour cela il peut s'aider du compendium des produits et spécialités pharmaceutiques (C.P.S).

Après une étape de comptage des pilules, deux types de conditionnement peuvent être préparés :

- Le conditionnement classique : le VIAL, il s'agit d'un flacon multidose en plastique transparent ou opaque, pouvant être munis d'un bouchon sécurisé.
- Les conditionnements hebdomadaires : la dosette et le dispill, il s'agit de conditionnements d'une semaine, individualisés en fonction des moments de prise. C'est donc l'équivalent de la PDA en France. Le dispill est un pilulier à usage unique composé de 28 alvéoles détachables et colorées en fonction des moments de prise. La dosette est un pilulier réutilisable, c'est une boîte rectangulaire composée de 28 compartiments. (47)

La préparation des piluliers par les pharmaciens québécois est prise en charge par l'assurance maladie mais selon certaines conditions définies dans le manuel des pharmaciens de la régie de l'assurance maladie du Québec (14) : les patients pouvant en bénéficier doivent être dans l'incapacité de préparer eux-mêmes leurs traitements pour des raisons cognitives, physiques, cliniques ou en raison de la complexité du plan de prise. Cet état doit être réévalué et justifié tous les ans. Le patient doit être également capable d'utiliser lui-même son pilulier sans assistance. Le pharmacien prend alors la décision de mettre en place la préparation des doses à administrer, en

y associant un suivi pharmaceutique et le consigne au dossier patient. La durée maximale délivrable sous formes de piluliers est de 28 jours et ne concerne que des traitements chroniques ou de longue durée.

Des entretiens seront effectués avec le patient et au besoin les autres professionnels de santé. Des règles encadrent cette pratique concernant la préparation, l'étiquetage, la vérification, l'enregistrement et la livraison. Ce service sera facturé 4,39 \$ la semaine. (14)

### **Section III : Exemple de l'Angleterre**

La PDA en Angleterre est désignée sous le terme MDS Monitored Dosage System. L'acte technique peut être sous-traité. Par exemple le groupe pharmaceutique Celesio® prépare des piluliers pour le compte de ses clients officinaux. (1)

La National Health Service assurance maladie britannique, ne prend en charge le MDS que pour les patients relevant de la loi sur la discrimination des personnes handicapées (DDA) c'est-à-dire avec des troubles mentaux et/ou physiques. Face à une demande de MDS, seul le pharmacien est décideur et responsable de la mise en place du MDS. Il évalue les patients pouvant relever de cette loi. Il effectue un entretien avec le patient et lui fait remplir un questionnaire relatif à ses capacités physiques et/ou mentales de gestion de son traitement. Le pharmacien doit également s'assurer que le patient est en capacité d'utiliser un MDS correctement. Si le patient ne relève pas de la DDA le pharmacien devra également évaluer le bénéfice pour le patient d'utiliser un tel service. Le pharmacien devra également s'assurer de l'absence de critères d'exclusion à l'utilisation du MDS. (27)

L'utilisation des MDS en Angleterre est largement répandue mais de plus en plus critiquée. Des études remettent en cause la stabilité et la qualité des médicaments reconditionnés en MDS. Par ailleurs, de plus en plus de patients, qui ne présentent pas de difficultés particulières dans la gestion de leurs traitements, l'utilisent sans justification médicale mais plus par confort. Il convient donc d'étudier l'impact de la PDA, et notamment du déconditionnement des spécialités, sur la santé publique.

## **Seconde partie : Les enjeux de santé publique**

### **Chapitre I : La sécurisation du circuit du médicament**

#### **Section I : Définition et rôle du conditionnement**

La spécialité pharmaceutique est « tout médicament préparé à l'avance et présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale » (article L 5111-2 CSP). Ce conditionnement particulier inclut le conditionnement primaire, le conditionnement secondaire ou extérieur et la notice. Le conditionnement désigne à la fois l'ensemble des opérations (y compris le remplissage et l'étiquetage) que doit subir un produit en vrac ou sous forme galénique avant de devenir un produit fini ou médicament mais aussi par extension, les articles de conditionnement (définition de l'Académie nationale de la pharmacie). L'opération de conditionnement devra suivre les bonnes pratiques de fabrication des médicaments.

Conditionnement primaire : il s'agit du « récipient ou toute autre forme de conditionnement avec lequel le médicament se trouve en contact direct ». Il a à la fois un rôle de protection du médicament vis-à-vis de l'extérieur, un rôle fonctionnel ainsi qu'un rôle d'identification et informatif. Il sera composé de verre, d'aluminium ou de plastique et devra être inerte c'est-à-dire n'exercer aucune action physique ou chimique qui puisse modifier ou altérer le médicament. La qualité des matériaux utilisés sera vérifiée par l'industriel selon un cahier de charges précis prévu par les BPF et au cas par cas dans l'AMM.

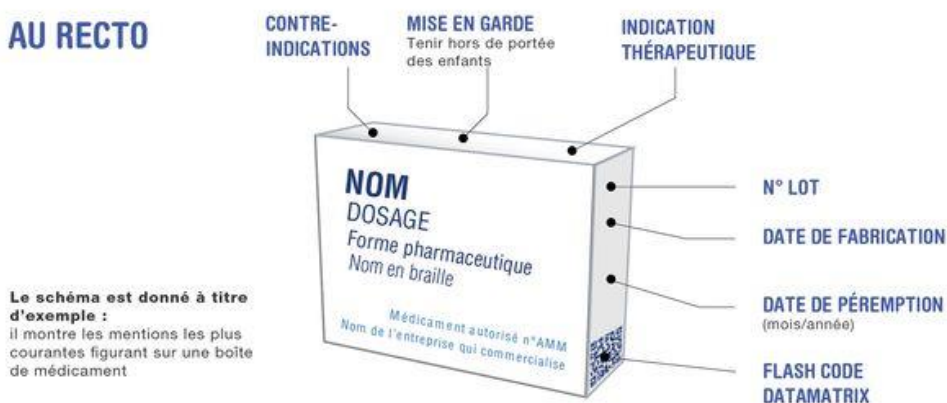
Conditionnement secondaire ou extérieur : il s'agit de l'emballage dans lequel est placé le conditionnement primaire. Il n'est donc pas en contact direct avec le médicament et a surtout un rôle d'information et d'identification. Il permet également de protéger le conditionnement primaire et est en général en carton.

Notice : « document d'information accompagnant les médicaments et destiné à l'utilisateur ». Elle contient l'ensemble des informations relatives à l'identification de la spécialité et à ses propriétés pharmaco-thérapeutiques (indications, contre-indications, posologies, ...)

Les mentions obligatoires devant être inscrites sur le conditionnement sont définies dans le CSP par l'article R.5121-138, suite à une transposition de la directive européenne 92/27/CEE relative à l'étiquetage et la notice des médicaments à usage humain. Ces inscriptions devront être facilement lisibles, clairement compréhensibles et indélébiles, et contenir (figure 8) : la dénomination de la spécialité pharmaceutique, sa composition qualitative et quantitative en principe actif, sa forme pharmaceutique et son contenu en poids, volume ou unités de prise, la liste des excipients à effets notoires, le mode et la voie d'administration, la date de péremption, le numéro du lot de fabrication, le nom et l'adresse du titulaire de l'AMM, la mention « médicament autorisé n° » suivie du numéro d'AMM, le classement du médicament, et si il y a lieu les mises en garde spéciales, et les précautions particulières de conservation et d'élimination des produits non utilisés ou déchets. (28) (29)

### SUR LA BOÎTE DE MÉDICAMENT, QUE TROUVE-T-ON ?

#### AU RECTO



#### AU VERSO

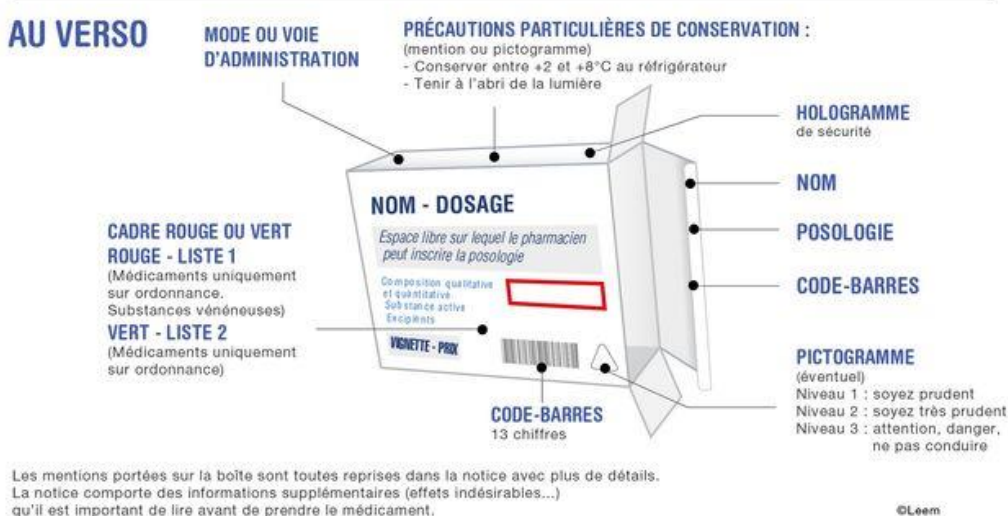


Figure 8 : « Pourquoi le conditionnement est-il si important pour le patient ? » (30)

L'ensemble de ces éléments sera défini dans la fiche technique du RCP et entre donc en compte dans la procédure d'autorisation de mise sur le marché par les autorités compétentes. L'AMM sera accordée si le médicament et son « emballage » sont conformes. Le choix du conditionnement sera fait par le laboratoire pharmaceutique afin de garantir la balance bénéfice/risque du médicament. Le conditionnement est un « scellé » apposé par le laboratoire pharmaceutique qui permet de garantir la qualité et la traçabilité du médicament et participe au bon usage du médicament. Par la mise en place d'un environnement confiné, le conditionnement permet de limiter les échanges avec l'environnement, limitant ainsi les risques de contamination microbiologique, et les risques chimiques ou physiques. Cela garantit une composition qualitative et quantitative en principe actifs et excipients tels que définis dans le RCP. L'ensemble des informations obligatoires inscrites sur le conditionnement, ainsi que son inviolabilité vont permettre une traçabilité totale de la spécialité pharmaceutique indispensable dans la procédure de rappel de lots ainsi que dans la lutte contre la contrefaçon des médicaments.

## **Section II : Impact du déconditionnement sur la qualité pharmaceutique**

### **A- Définition de la qualité pharmaceutique**

La qualité se définit selon l'académie nationale de la pharmacie comme l'ensemble des propriétés et caractéristiques d'une chose ou d'une personne leur conférant une certaine aptitude. Dans le cas de la spécialité pharmaceutique, la qualité garantit la stricte conformité à la formule c'est-à-dire la composition qualitative et quantitative en principes actifs et excipients. Le conditionnement permettra d'assurer la stabilité de la qualité pharmaceutique jusqu'à la date de péremption. Selon les normes International Conference on Harmonisation (ICH), la stabilité d'une spécialité pharmaceutique est la capacité d'une spécialité pharmaceutique, dans un conditionnement primaire spécifique, à conserver sa composition quantitative et qualitative en principe actifs et excipients. Elle restera conforme à ses spécifications physiques, chimiques, microbiologiques, et biopharmaceutiques dans des limites spécifiées pendant toute sa durée de validité jusqu'à sa date de péremption. Différentes études de stabilité devront être réalisées pendant la phase de développement du médicament par le laboratoire pharmaceutique. Ces études devront être réalisées dans un conditionnement identique ou simulant le conditionnement d'origine. Seuls les conditionnements

multidoses exigeront des études de stabilité après ouverture. Les études de stabilité de dégradation accélérée évaluent la stabilité dans des conditions extrêmes de température, humidité, luminosité, de pH ou d'oxydation et les études de stabilité en temps réel évaluent la stabilité au-delà de la date de péremption dans des conditions climatiques identiques au pays destinataire. Les pays sont classés en quatre zones climatiques selon la température et l'humidité (tableau 1). Le choix du conditionnement pourra ainsi varier en fonction du pays destinataire afin d'assurer une stabilité identique quelle que soit la zone climatique. Lorsqu'il s'agit d'un marché mondial, les critères de la zones IV (30°C, 70% HR) sont néanmoins recommandés pour les études de stabilité. La France se situe en zone climatique I. (31)

Zone climatique	Climat	Conditions climatiques moyennes de stockage	
		Température (°C)	Humidité relative HR (%)
I	Tempéré	21	45
II	Subtropical	25	60
III	Chaud et sec	30	35
IV	Chaud et humide	30	70

*Tableau 1 : Zones climatiques, conditions de stockage pour étude de stabilité en temps réel (31)*

Une modification significative de la stabilité se définit par : une modification de 5% de la teneur en principe actif par rapport à sa valeur initiale, une teneur en produits de dégradation supérieure aux limites acceptables, un changement des caractères organoleptiques, une modification du pH, un test de dissolution non conforme, une altération de la qualité microbienne. Différents facteurs vont pouvoir provoquer une modification de la stabilité et donc de la qualité du médicament : chimique, physique et microbiologique. Le choix de la formulation et du conditionnement par le laboratoire pharmaceutique, se fera en fonction de ces différents facteurs. Le conditionnement constitue une barrière permettant d'éviter tout type d'interactions nuisibles à la qualité. Le fait de déconditionner une spécialité pharmaceutique rompt cet isolement, l'exposant à un ensemble de risques pouvant modifier sa stabilité. (32)

## **B- Instabilité physico-chimique de la spécialité déconditionnée**

Le médicament déconditionné se retrouve dans un environnement non contrôlé. Bien que les études de stabilité tolèrent une sortie de 24 h maximum de l'atmosphère test, les conditions actuelles de PDA à l'officine ne permettent pas d'assurer un environnement de qualité équivalente au processus industriel de conditionnement des médicaments. Par ailleurs, les conditionnements choisis par le laboratoire pharmaceutique répondent à des normes ICH et leur rôle de protection du médicament vis-à-vis de l'environnement sera validé lors des études de stabilité. Aucune étude équivalente n'est effectuée concernant les conditionnements utilisés pour la PDA à l'officine. La possible perméabilité des piluliers utilisés dans la PDA expose à un risque d'altération physico-chimique du médicament. La température, la lumière, l'humidité et l'oxygène peuvent provoquer une altération physique et/ou chimique du médicament. Une élévation de la température peut provoquer une modification de l'état physique, des réactions chimiques ou faciliter le développement microbien. La lumière peut provoquer des réactions de photo-oxydation ou de production de radicaux libres entraînant une dégradation accélérée du principe actif, notamment pour les médicaments photosensibles. L'oxygène va provoquer des réactions d'oxydation et l'humidité des réactions d'hydrolyse, de dissolution ou bien favoriser le développement microbien.

Une étude australienne publiée dans le Journal of pharmacy and pharmacology en 2010 démontre l'instabilité physique du valproate de sodium après reconditionnement en blister. Le valproate de sodium est un anti-épileptique indiqué dans le traitement des épilepsies partielles ou généralisées chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans. Il présente une stabilité chimique vis-à-vis du pH, de la lumière ou de la température mais une instabilité vis-à-vis de l'humidité. Une spécialité de valproate a été déblistérisée puis immédiatement reconditionnée en blister scellé composé de polyéthylène et d'aluminium. Ils ont ensuite été stockés en trois différentes conditions : conditions normales (incubateur à 25°C), conditions accélérés (45°C, HR 75%), conditions réfrigérés (5°C). Leur teneur en principe actif, gain de poids cumulé et profil de dissolution ont été comparés à des comprimés témoins à différents jours de stockage. Au bout de 56 jours, quelles que soient les conditions de stockage, la stabilité chimique a été validée, le dosage et la pureté sont dans les valeurs requises. En revanche, on observe une instabilité chimique avec une modification du poids et du profil de dissolution. Quelles que soient les conditions de stockage, on observe

également une augmentation du poids. Celle-ci est due à l'absorption d'humidité par les comprimés, avec un gain de poids de 12,36 % à J 56 en condition de stockage accéléré. On constate aussi une diminution du temps de dissolution et une incapacité de dissolution à 100 %. Les normes de la pharmacopée exigent une mise en solution minimum 75 % après 45 min d'essai or on observe une augmentation du temps de dissolution (75 min à J10) ainsi qu'un 100% de dissolution non atteint (90% à J10). Ces résultats impliquent donc une diminution du temps et de la quantité de principe actif libéré dans le tube digestif pouvant modifier la quantité réelle absorbée de principe actif. Une diminution du taux sanguin de valproate de sodium diminuera son effet biologique avec un risque de déclenchement de crise d'épilepsie chez les patients. Des études *in vivo* avec d'autres anti-épileptiques ont confirmé cet impact clinique. Une diminution du temps de dissolution de la phénytoïne et de la carbamazépine a déclenché des crises d'épilepsie chez les patients observés. (S)

La connaissance de la stabilité des médicaments reconditionnés s'avère donc indispensable à la garantie de médicaments sûrs et efficaces pour chaque patient. Or on ne dispose que de trop peu d'études étudiant cela. Des études complémentaires de stabilité hors conditionnement sont parfois réalisées par le laboratoire pharmaceutique. En effet, l'éloignement des lieux de production et de fabrication, les éventuelles modifications de conditionnement post-AMM ou les médicaments expérimentaux, nécessitent des données sur la stabilité des médicaments hors conditionnement. L'accès à ces données permettrait de résoudre le problème de la stabilité des médicaments reconditionnés, mais aucune divulgation de ces données n'est pour l'instant obligatoire.

En Angleterre, l'hôpital de Pinderfields a contacté les départements d'information médicale de 50 compagnies pharmaceutiques afin d'obtenir des informations sur la stabilité de leurs produits après reconditionnement. Sous clause de non responsabilité, les laboratoires pharmaceutiques ont accepté de répondre tout en déconseillant la pratique. Une liste de 392 médicaments a pu ainsi être établie avec pour chaque spécialité un code de stabilité précisant si le reconditionnement est interdit, déconseillé ou sous certaines conditions probablement approprié ou approprié. Par croisement de ces données et la réalisation d'études de stabilité interne, une liste non exhaustive, restrictive des médicaments ne pouvant pas être reconditionnés en pilulier, a pu être établie. Ainsi devront être exclus tous les médicaments sensibles à l'humidité (effervescents, solubles, dispersibles), les médicaments sensibles à la



lumière, les médicaments avec des précautions particulières de conservation, ainsi que les médicaments dont la manipulation peut être nuisible à la personne (cytotoxiques) (34) (35).

### **C- Risque de contamination**

La contamination, telle que définie par l'Académie nationale de pharmacie, est la souillure d'un milieu inerte ou d'un organisme vivant par un élément étranger. Elle peut être d'origine microbiologique, particulaire, chimique ou croisée. La qualité microbiologique des spécialités pharmaceutiques est définie par la pharmacopée européenne comme devant respecter une concentration maximale de  $10^3$  bactéries par gramme,  $10^2$  moisissures par gramme et l'absence d'Escherichia Coli.

Différents facteurs vont pouvoir favoriser le développement microbiologique tels que l'humidité, la température, le pH ainsi qu'une contamination particulaire ou croisée :

- La contamination particulaire est l'introduction de particules inertes ou biologiques véhiculées en général par l'air ambiant.
- La contamination croisée est l'introduction d'un produit ou matière autre que ceux définis, elle peut se produire entre différents lots ou différentes spécialités.

Dans le cadre de la production industrielle, le respect des bonnes pratiques de fabrication des médicaments et la mise en place d'un plan de gestion des risques permet de minimiser le risque de contamination.

S'agissant de la PDA à l'officine, les exigences officinales en matière de préparation des médicaments ne permettent pas de garantir une sécurité équivalente. Le déconditionnement de la spécialité pharmaceutique et la perméabilité des matériaux de reconditionnement font que le médicament se retrouve dans un état de vulnérabilité quant au risque de contamination. L'observation des pratiques et leur hétérogénéité met en évidence une absence de procédures spécifiques à la PDA. L'absence d'utilisation de matériel à usage unique, de tenue adaptée, de locaux adaptés et spécifiques, de personnel qualifié à l'entretien et au nettoyage des automates ou bien la préparation simultanée des piluliers de différents patients sont autant de facteurs de risque de contamination.

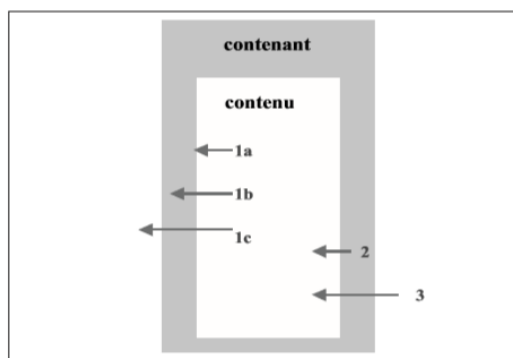
## D- Incompatibilité physico-chimique

### 1- Incompatibilités entre spécialités

La PDA peut se faire sous forme unidose, c'est-à-dire un seul médicament par compartiment ou multidoses avec plusieurs médicaments dans le même compartiment. Deux médicaments se retrouvent alors en contact étroit sur une longue période. Il convient donc de s'interroger sur la compatibilité et donc la stabilité physico-chimique des spécialités reconditionnées en piluliers multidoses. Une étude menée en 2007 a étudié la stabilité de l'atenolol et de l'aspirine stockées ensemble en piluliers multidoses. Au bout de 4 semaines de stockage de deux différentes spécialités, dans deux piluliers différents avec des conditions thermiques et hygrométriques différentes, une évaluation de la stabilité physico-chimique a été effectuée pour chaque cas. Celle-ci a été déterminée par des tests d'inspection visuelle de l'apparence, d'uniformité de masse, de désintégration, de dureté, de friabilité, de dissolution ainsi que de dosage par HPLC. Quelles que soient les conditions de stockage, la stabilité chimique n'a pas été altérée contrairement à la stabilité physique. On observe l'apparition de taches oranges ou jaunes sur les comprimés d'aspirine lorsqu'ils sont co-stockés avec l'atenolol à 40°C et 75 % HR. Bien que la cinétique de dissolution ne soit pas affectée, on peut s'interroger sur l'impact visuel de ce changement d'aspect auprès des patients ou aidants. L'étude met également en évidence des différences en fonction des marques de piluliers ou de spécialités. On observe une altération de la stabilité physique de l'atenolol stocké seul à 40°C, 75% HR avec une différence significative en fonction du type de pilulier utilisé et de la spécialité utilisée. Les études effectuées sur une spécialité avec un type de conditionnement ne seront donc pas extrapolables à l'ensemble des spécialités de la molécule considérée. Cela s'explique par des différences dans le choix des formulations des spécialités et dans la composition et le type de conditionnement. (36)

### 2- Incompatibilité avec le nouveau conditionnement :

Des interactions entre le médicament et le matériel de conditionnement peuvent s'établir, modifiant ainsi la qualité du médicament (figure 9). Les matières plastiques et élastomères sont les plus à risque ; or elles sont largement utilisées. Différents types d'interactions peuvent avoir lieu : l'adsorption, l'absorption, la perméation, le relargage et la perméabilité.



*Figure 9 : « Les différents phénomènes d'interactions contenant-contenu » (37)*

L'adsorption (1a) est l'adhésion réversible de molécules à la surface du matériau. L'absorption (1b) est la pénétration des molécules adsorbées dans la paroi du matériau. La perméation (1c) est la traversée du matériau de conditionnement par les molécules du contenu ou du milieu extérieur. Le relargage (2) est la migration de molécules du contenant vers le contenu. La perméabilité (3) est la propriété d'un matériau à se laisser traverser par un fluide. Ces différentes interactions pourront avoir des conséquences sur la stabilité du médicament en provoquant une dégradation du principe actif, une modification du pH et des caractères organoleptiques ainsi qu'une interférence analytique lors des différents tests.

Afin d'éviter cela, les laboratoires pharmaceutiques sont dans l'obligation de vérifier la compatibilité du médicament avec son conditionnement. Cette vérification est effectuée en phase de développement lors des études de stabilité du produit dans son conditionnement. Elle nécessite de connaître parfaitement les caractéristiques physico-chimiques du médicament et du matériau de conditionnement utilisé. Si les données concernant le matériau ne sont pas suffisamment exhaustives quant à sa composition, le laboratoire pharmaceutique sera tenu d'effectuer des tests complémentaires tels que des études de cytotoxicité et de sensibilité ou des études des extractibles et des relargables. En cas de non-conformité des tests de compatibilité, un autre matériau devra être utilisé. S'agissant des matériaux de conditionnement utilisés dans la pratique de la PDA aucune étude spécifique sur la compatibilité n'est effectuée. Ce reconditionnement se fait donc avec un risque d'instabilité du médicament, les officines n'étant pas en capacité, ni dans l'obligation de réaliser ces tests. Seul le laboratoire pharmaceutique a la maîtrise des

caractéristiques physico-chimiques complètes du médicament et de son conditionnement. L'utilisation de matériaux incompatibles peut engendrer un risque sanitaire pour le patient par la prise d'un médicament avec une activité diminuée ou une contamination par des molécules de relargage du matériau de conditionnement.  
(37)

### **Section III : Impact du déconditionnement sur la traçabilité pharmaceutique**

La traçabilité désigne un ensemble de moyens permettant de suivre un produit depuis son origine jusqu'à la fin de sa vie. Concernant la spécialité pharmaceutique, la traçabilité permettra de suivre son parcours, de sa production à son administration au patient. A chaque étape, la spécialité pharmaceutique sera identifiable et localisable. La traçabilité est une obligation légale figurant dans les bonnes pratiques de fabrication des médicaments, les bonnes pratiques de distribution des médicaments ainsi que dans les bonnes pratiques de préparation des médicaments. L'objectif de la traçabilité est de garantir la qualité des médicaments en sécurisant toutes les étapes du circuit du médicament et en permettant le retrait éventuel de lots et la lutte contre la contrefaçon. L'ensemble des informations indispensables à la traçabilité pharmaceutique seront inscrites de façon lisible et indélébile sur le conditionnement. Chaque présentation d'une spécialité pharmaceutique sera identifiée par un codage data Matrix qui contient le numéro de lot, la date de péremption et le code CIP à 13 chiffres (Code Identifiant de Présentation). La traçabilité des médicaments au numéro de lots (entrées et sorties) est obligatoire depuis avril 2011. Ce codage est une opération pharmaceutique de fabrication, intégrée dans le dossier de demande d'AMM. Le data Matrix (figure 10) est un code barre matriciel bidimensionnel qui va peu à peu remplacer le code barre linéaire classique car il permet d'encoder une quantité d'informations plus importante. Mais pour l'instant les 2 cohabitent, les officines n'ayant pas les outils informatiques performants permettant d'exploiter ce nouvel encodage.  
(38) (39)

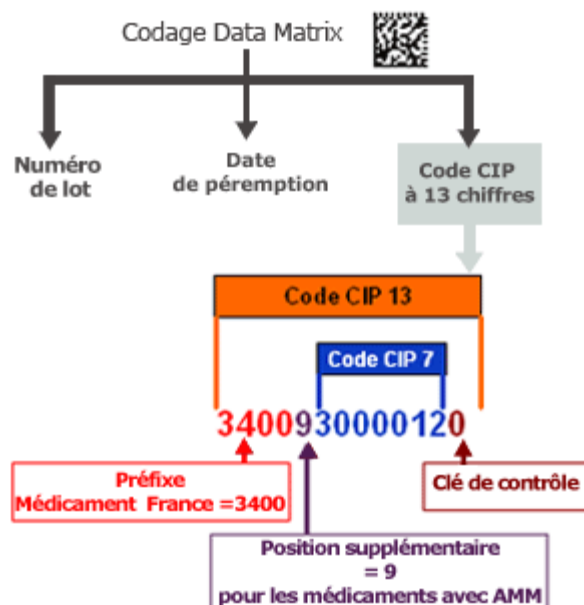


Figure 10 : Codification d'une spécialité pharmaceutique (38)

La pratique de la PDA nécessite une étape de déconditionnement des spécialités pharmaceutiques. Or sur le conditionnement figurent toutes les informations nécessaires à la traçabilité. En déconditionnant les spécialités pharmaceutiques, il y a donc une rupture dans la chaîne de traçabilité avec un risque de perte de ces informations. Le principal risque est la perte de traçabilité des lots ou leur chevauchement. Ce risque sera d'autant plus grand en l'absence d'informatisation de la traçabilité et le fractionnement dans le temps et l'espace des différentes étapes de PDA. La PDA manuelle sera plus à risque que la PDA automatique car elle n'intègre que rarement un système de traçabilité des lots. La traçabilité des rompus est également souvent défectueuse. Il peut arriver qu'un même lot soit utilisé pour plusieurs patients ou que plusieurs lots soient mélangés dans les automates.

L'automatisation de la PDA avec l'intégration de logiciels de traçabilité tente de répondre à ce défaut de traçabilité, sans atteindre pour autant les mêmes garanties que les processus industriels. Le manque de personnel qualifié spécifiquement pour cette pratique, l'absence de locaux adaptés, le nombre important de piluliers à préparer, ainsi que l'absence de process adaptés intégrant des systèmes de contrôle qualité, augmentent le risque d'erreurs croisées et de perte de traçabilité. (11)

Néanmoins la PDA réalisée par les pharmaciens peut aussi apparaître comme un moyen de sécurisation et de traçabilité de la dernière étape du circuit du

médicament, à savoir l'administration. Cette sécurisation de l'administration des médicaments repose sur la règle des 5B : le bon patient, le bon médicament, la bonne dose, la bonne voie, le bon moment. Avec la mise en place de la PDA dans les EHPAD, les infirmières mettent en avant le fait qu'elles ne sont plus en capacité d'effectuer cette vérification de l'administration, le médicament déblistéré n'étant plus identifiable. La création d'une échantilloteque des médicaments dispensés à l'EHPAD peut faciliter l'identification visuelle des comprimés. Le découpage des blisters peut également induire une perte d'information et donc de traçabilité contrairement aux BUD qui présentent une traçabilité optimale.

Une étude publiée en 2012, réalisée en Suisse dans les hôpitaux universitaires de Genève, a évalué cette perte d'information des doses unitaires (nom du médicament, dosage, nombre de DU journalières) et son impact en terme d'erreurs d'administration. L'étude a porté sur 2000 lits avec une distribution globale des médicaments où c'est l'infirmière qui prépare les piluliers dans les unités de soins. Sur les 5310 doses unitaires évaluées, seulement 35% contenaient toutes les informations. Le taux d'erreur d'administration relatif à ce défaut d'information a été évalué à 0,15 à 0,35 %, ce qui a conduit à la survenue de 300 à 700 événements indésirables graves avec un surcoût d'un à trois millions d'euros pour l'hôpital (40). La sécurisation de l'administration passe donc par une traçabilité totale des doses, or cette traçabilité ne peut être effectuée que par la mise en place de moyens humains et techniques performants. C'est pleinement le rôle du pharmacien d'assurer la sécurité et la traçabilité des médicaments. (41) La mise en place de la PDA en milieu hospitalier par le personnel pharmaceutique via la délivrance nominative a démontré une meilleure efficacité en terme de qualité et de traçabilité que lorsqu'elle est effectuée dans les services de soins. Effectuée auparavant par les infirmières, la PDA effectuée par le personnel pharmaceutique a montré une meilleure traçabilité, une sécurisation du circuit du médicament, une diminution du nombre d'erreurs de préparation (0,1% contre 7%). Des systèmes permettent également à l'aide d'un code barre de vérifier la correspondance entre le patient et le traitement.

Au Royaume-Uni et en Allemagne, plusieurs experts attestent que la PDA réalisée par les soignants dans les unités de soins génère un risque d'erreurs trop important (10). Même si ces résultats ne sont pas transposables à l'officine, il convient de s'interroger sur l'impact de la PDA en EHPAD en terme de sécurisation du circuit du médicament. Des logiciels de traçabilité peuvent permettre de sécuriser la PDA en

saisissant en plus des données des logiciels métiers, le numéro de lot de la préparation et du médicament, la date de péremption, le nombre d'unités de prise et le schéma posologique. L'infirmière se référera à l'étiquette de traçabilité pour valider l'administration. Cette évaluation ne pourra se faire qu'avec la mise en place d'une PDA sécurisée et de qualité.

Un encadrement juridique précis avec la mise en place de bonnes pratiques permettra d'homogénéiser les pratiques et ainsi d'évaluer son réel impact en terme de qualité et de traçabilité. Bien que la PDA réalisée par les pharmaciens d'officines, apporte une plus-value en terme de sécurisation du circuit du médicament par rapport à la préparation des piluliers les infirmières, elle n'atteint pas pour autant les mêmes exigences qu'à l'échelle industrielle. Une PDA industrialisée, réalisée par des laboratoires spécialisés, permettrait certes de garantir une qualité et une traçabilité optimale mais entrerait en contradiction avec le caractère personnalisé de la PDA qui se veut être un service de proximité. L'échelle plus artisanale de la PDA réalisée par les pharmaciens d'officine apparaît donc être un bon compromis du point de vue des enjeux de santé publique que cette pratique impose, notamment en terme d'optimisation de la prise en charge médicamenteuse.

## **Chapitre II : Optimisation de la prise en charge médicamenteuse**

### **Section I : Iatrogénie médicamenteuse**

Selon l'INSEE, en 2050 un habitant sur trois aura plus de 60 ans. Bien que l'espérance de vie à la naissance en 2016 soit de 79,3 ans pour les hommes et 85,3 ans pour les femmes, l'espérance de vie en bonne santé n'est que de 64,1 ans pour les femmes et 62,7 ans pour les hommes (8). Cette dégradation de l'état de santé s'accompagne d'une augmentation de la consommation médicamenteuse. Ainsi 40 % des médicaments sont consommés par les plus de 60 ans. Avec le vieillissement de la population la consommation annuelle de médicament risque donc de fortement augmenter. (7) Les personnes âgées, c'est-à-dire de plus de 75 ans ou de plus de 65 ans polypathologiques sont exposées à quatre principaux facteurs de risque d'hospitalisations : la dénutrition, la dépression, les chutes et l'iatrogénie médicamenteuse (42). L'iatrogénie médicamenteuse se manifeste par la survenue

d'effets indésirables consécutifs à la prise d'un ou plusieurs médicaments. Elle est responsable de 10% des hospitalisations chez la personne âgée avec 40% des accidents iatrogènes considérés comme évitables. (10) Ce risque évitable est lié à la polymédication, aux modifications physiologiques liées à l'âge et aux propriétés intrinsèques du médicament. (8) La prescription de médicaments inappropriés chez la personne âgée et les erreurs médicamenteuses sont responsables de cette iatrogénie médicamenteuse. Une optimisation de la prescription chez la personne âgée ainsi qu'une sécurisation du circuit du médicament jusqu'à l'administration pourrait permettre de réduire l'iatrogénie médicamenteuse. Une étude hospitalière a montré que les erreurs médicamenteuses peuvent se situer à différents niveaux du circuit du médicament : la prescription à 37%, la transcription à 18%, la dispensation à 22% et l'administration à 23%.

Concernant la prescription, le développement de la pharmacie clinique en milieu hospitalier a démontré l'efficacité de l'expertise pharmaceutique dans l'amélioration de la prise en charge médicamenteuse du patient. Avec la mise en place de la conciliation médicamenteuse, et des interventions pharmaceutiques dans les services de soins, l'impact de l'opinion pharmaceutique est très significatif en terme de bénéfice clinique pour le patient. L'optimisation de la stratégie thérapeutique, des posologies et plans de prise, la détection des interactions et contre-indications ainsi que le suivi thérapeutique et biologique du patient a permis de réduire l'iatrogénie médicamenteuse. La tentative d'extension de ce modèle à la pharmacie de ville via la mise en place des bilans de médication chez la personne âgée poursuit cet objectif. Par un entretien avec le patient âgé, le pharmacien recueille les informations relatives aux habitudes de vie du patient, à son état physiologique, et aux traitements. Il détecte les problèmes d'observance, d'éventuels effets indésirables et la connaissance du traitement par le patient. Dans un deuxième temps, après recueil des informations nécessaires auprès du médecin traitant (données biologiques, médicales, traitements), le pharmacien procède à l'analyse et à l'optimisation des traitements dans le contexte clinique du patient. Une fiche de transmission sera envoyée au médecin traitant. Elle contiendra les problématiques détectées ainsi que les préconisations du pharmacien pour répondre à celles-ci. L'une des problématiques récurrentes est la bonne gestion du traitement par le patient. La mauvaise observance et l'automédication engendrent un risque iatrogénique qu'il convient d'identifier et de maîtriser. La mise en place de la PDA par le pharmacien peut apporter une solution dans ce cadre-là. Elle permet de limiter l'utilisation des médicaments à une indication précise selon une prescription



précise par l'absence de stock de réserve dans l'armoire à pharmacie du patient limitant ainsi l'automédication. (25) La dispensation hebdomadaire des médicaments sous forme de pilulier limite également la durée d'exposition à une intoxication volontaire ou accidentelle des médicaments. La PDA peut également faciliter la gestion du plan de prise des médicaments qui peut s'avérer trop complexe ou inadaptée à la personne âgée. En effet, la PDA permet l'élaboration d'un plan de prise optimal en collaboration avec le médecin traitant. De nombreux effets indésirables ou problèmes d'observance sont liés à un moment de prise inadapté. L'efficacité ou la tolérance de certains médicaments va dépendre de la prise alimentaire ou de l'interaction avec d'autres médicaments pris simultanément (10). La PDA peut permettre également de répondre à l'inadaptation de certains conditionnements. (8) Une déblisterisation trop difficile, un dévissage des flacons trop compliqué ou des comprimés trop petits pour des prises fractionnées, représentent un frein à la bonne gestion du traitement par la personne âgée. Nous verrons par la suite que la mise en place de la PDA permet également d'améliorer l'observance. L'IGAS dans son rapport de juin 2011 recommande de développer la PDA pour les personnes âgées ou handicapées résidents à domicile afin de limiter le risque iatrogène et améliorer l'observance. La mise en place des bilans de médication peut donc permettre de cibler les patients pour lesquels la mise en place de la PDA serait nécessaire. Ainsi elle s'inscrit dans une démarche globale de prise en charge médicamenteuse du patient, en collaboration avec le médecin traitant. Face au vieillissement de la population et au développement du maintien à domicile des personnes âgées, la problématique de la gestion des traitements est donc amenée à s'accroître et la PDA représente une solution.

Les erreurs médicamenteuses se définissent comme l'omission ou la réalisation non intentionnelle d'un acte relatif à un médicament, pouvant être à l'origine d'un événement indésirable pour le patient. Elles sont majoritairement liées à des erreurs au niveau de la préparation et de l'administration des médicaments. On estime que la sécurisation de cette étape réduirait de 30 à 54% les événements indésirables médicamenteux (12) Selon le guichet des erreurs médicamenteuses de 2009 de l'AFSSAPS (ex-ANSM), 57% des erreurs médicamenteuses déclarées sont des erreurs d'administration. De la fabrication à la dispensation, chaque étape est encadrée par l'expertise pharmaceutique. La seule étape qui ne le soit pas encore ou du moins totalement est l'administration du médicament. La prise des médicaments peut être effectuée par une infirmière, un aidant ou le patient lui-même. L'acte d'administration des médicaments est un acte infirmier qui consiste à donner le Bon

médicament, au Bon moment, au Bon patient, à la Bonne posologie dans de Bonnes condition d'hygiène et de sécurité ou règle des 5B. Il peut également être réalisé par les aides-soignants sous contrôle de l'IDE. Des erreurs concernant le médicament, la posologie, le plan de prise, le patient ou la préparation des doses peuvent se produire. Ce risque est d'autant plus grand que le nombre de lignes thérapeutiques est important, avec des plans de prises parfois complexes. C'est notamment le cas dans les EHPAD où les patients ont 8 lignes de prescription en moyenne. (11) Le circuit du médicament dans les EHPAD est complexe par le nombre important d'intervenants. Le fractionnement des étapes avec des intervenants différents majore le risque iatrogène. De la prescription par le ou les médecins, à l'administration par les infirmiers ou les aides-soignants en passant par la dispensation par un ou plusieurs pharmaciens, c'est autant d'étapes où une erreur peut être commise. La maîtrise de ce risque impose une sécurisation et homogénéisation du circuit du médicament en EHPAD. La PDA suivant les conditions dans lesquelles elle est réalisée, peut à la fois majorer ou minorer ce risque. Un défaut d'identification et de traçabilité des doses, un défaut d'informations relatives au médicament (notice, possibilité d'écrasement des comprimés, stockage), un fractionnement des étapes nécessaires à la réalisation de la PDA, des locaux et des pratiques inadaptés sont générateurs d'erreurs médicamenteuses. En présence d'un médicament déblistérisé, l'IDE n'est plus en capacité d'assurer une administration de qualité suivant la règle des 5B. Bien que certains EHPAD mettent à disposition une échantillothèque des comprimés de spécialités pour vérification visuelle, les IDE n'ont pas les compétences galéniques nécessaires à cette identification. *A contrario*, quand la PDA est réalisée dans des conditions optimales de qualité et de traçabilité des doses (PDA automatisée majoritairement), elle constitue un outil de sécurisation de l'administration. Comme nous l'avons vu précédemment, les différentes études réalisées en milieu hospitalier ou à l'étranger montrent une réduction des erreurs évitables quand la PDA est effectuée par du personnel pharmaceutique (11) (10). Cela s'explique par la mise en place d'outils de sécurisation du circuit du médicament à chaque étape. Toutes les instances publiques préconisent une sécurisation de l'administration du médicament afin de réduire l'iatrogénie médicamenteuse évitable. Cela passe par la mise en place d'un système qualité avec des modifications organisationnelles ou techniques. Le pharmacien par ses compétences en matière de gestion du circuit du médicament peut assurer une PDA sécurisée et maîtrisée. La mise en place de procédures qualité, de locaux adaptés, et d'un personnel qualifié dédié à cette activité permettent de fournir des doses à administrer avec une qualité et traçabilité supérieure à celles préparées en service de soin. Cela évite le

fractionnement dans le temps et l'espace de l'activité de PDA source d'erreurs médicamenteuses. Sachant que les IDE sont interrompus dans leur acte en moyenne dix fois par heure, l'exigence de continuité des tâches que nécessite la PDA ne peut être assurée correctement. Afin de permettre aux IDE d'assurer l'acte d'administration dans des conditions optimales il est donc nécessaire de leur fournir des doses à administrer de qualité et de traçabilité optimale. La mise en place de bonnes pratiques de préparation des doses à administrer permettront de répondre à cette exigence.

## **Section II : Observance**

L'Académie nationale de pharmacie définit l'observance comme l'observation fidèle, par un patient, des prescriptions concernant, par exemple, un régime et/ou un traitement. Elle est conditionnée par différents facteurs d'ordre émotionnel, cognitif, comportemental et social. L'inobservance est donc un défaut dans cette observance. Cela aura un effet direct sur l'efficacité des traitements. Le Dr Derek Yach, directeur exécutif de l'OMS déclarait déjà en 2003 à Genève : « *L'observance insuffisante est la raison principale pour laquelle les patients ne retirent pas tous les bienfaits qu'ils pourraient attendre de leurs médicaments. Elle entraîne des complications médicales et psychosociales, diminue la qualité de vie des patients, augmente la probabilité de développer des pharmacorésistances et provoque un gaspillage des ressources. Au total, ces conséquences directes empêchent les systèmes de santé dans le monde entier d'atteindre leurs objectifs sanitaires.* » (43)

L'inobservance est un problème de santé publique mondial qui a un impact aussi bien sanitaire qu'économique. On estime que dans les pays développés, seulement 50% des patients chroniques sont observants. La principale cause de non-observance est l'oubli de dose.

En France, la mauvaise observance représente 30 à 50% des patients. Ce taux varie en fonction des études et des pathologies observées. Une étude réalisée par OpinionWay® et Satispharma® début 2017 auprès de 4043 patients, 521 titulaires et 197 équipes officinales, montre que 57% des patients suivent un traitement chronique dont 90% chez les plus de 65 ans. Parmi les patients sous traitement depuis plus de trois mois, seulement 32% d'entre eux se déclarent bon observant (44) (45) (46). Différents facteurs peuvent expliquer cette inobservance : la présence de troubles

cognitifs et/ou physiques, l'absence de symptômes, la présence d'effets indésirables, un mode d'administration ou un plan de prise complexe ou interférent avec la vie quotidienne du patient, la chronicité du traitement, des facteurs socio-économiques tels que la précarité, le coût des traitements, l'analphabétisme, ainsi que des facteurs liés directement à l'organisation du système de soins. L'amélioration de l'observance passe donc par une intervention sur ces différents facteurs. Elle doit impliquer les différents acteurs du système de santé dont le pharmacien d'officine.

L'utilisation d'un pilulier peut apporter une solution personnalisée dans cette amélioration de l'observance à condition qu'elle soit intégrée dans un processus global de prise en charge pharmaceutique du patient. La PDA ne doit pas être réduite à un acte purement technique. Elle s'intègre dans l'acte de dispensation du médicament, auquel cas elle serait inefficace. Plusieurs études d'expérimentation de la PDA ont montré son efficacité dans l'amélioration de l'observance. Une étude réalisée par l'URPS Basse Normandie et l'ARS Basse Normandie en partenariat avec Medissimo® montre une amélioration de l'observance de 21% par l'utilisation de piluliers sécurisés chez des patients âgés de plus de 75 ans avec plus de cinq lignes thérapeutiques. Une méta-analyse a étudié l'effet du reconditionnement des médicaments en piluliers et plaques blistérés sur l'amélioration de l'observance. Les enfants et les sujets présentant des troubles psychiatriques ou des addictions ont été exclus de l'étude, de même que les patients résidant en institution ou incarcérés. Seules les études avec des données permettant de calculer la taille de l'effet « effect size (ES) » ont été incluses. Un ES = 0 correspond à un manque d'effet significatif. 52 études (soit 22 858 patients) conduites dans différents pays ont ainsi été analysées évaluant l'amélioration de l'observance des patients bénéficiant de ce reconditionnement. On observe une amélioration modérée de l'observance dans la plupart des populations avec une efficacité significative plus importante pour la préparation par les pharmaciens à la pharmacie des cartes blistérés par rapport aux piluliers. Néanmoins, les études avec des sujets jeunes ont montré un ES plus important que celles avec les sujets âgés. On observe également une inefficacité chez les patients présentant une déficience mentale avérée. Cela peut peut-être s'expliquer par une difficulté d'utilisation des cartes blistérées plus difficiles à ouvrir pour les personnes âgées ou par l'absence de rappel de prise du médicament. Les piluliers sécurisés connectés avec rappel de prise pourraient peut-être apporter une meilleure efficacité dans ces cas-là. (47)

Malgré ces résultats, les pharmaciens proposant la PDA à leurs patients se confrontent

parfois à des réticences de leur part car ils s'estiment capable de gérer eux-mêmes leurs traitements. De plus, l'absence de reconnaissance ou d'implication du médecin concernant cette solution à l'inobservance freine son évolution. Pourtant l'étude réalisée par OpinionWay® et Satispharma® montre que 58 % des patients non-observant suivant un traitement chronique seraient intéressés par la préparation d'un pilulier par leur pharmacien chaque semaine et 41 % d'entre eux seraient même prêts à payer pour ce service. (45) (17)

### **Chapitre III : Les aspects économiques**

#### **Section I : Un avantage économique pour les EHPAD**

La majorité des EHPAD, 71,3% en 2012, fait le choix de confier l'approvisionnement des médicaments à une pharmacie d'officine. Parmi elles 22,11 % le font sous forme de PDA mais ce chiffre est en augmentation. Les EHPAD font ce choix dans un but de sécurisation du circuit du médicament mais avant tout pour des raisons économiques. En effet, sans ce service de PDA ce sont les infirmières qui réalisent la préparation des piluliers des résidents de l'EHPAD. On estime qu'une infirmière consacrerait 4 heures par semaine pour préparer les doses à administrer de 30 résidents, ce qui représente 20 à 30 % de son temps de travail. Dès lors que la PDA est gérée par le pharmacien d'officine, ce temps infirmier peut être réaffecté à d'autres tâches. Dans un contexte de pénurie en personnel infirmier, les EHPAD y voient un avantage non négligeable. Par ailleurs, le pharmacien n'étant pas rémunéré spécifiquement pour cette activité le gain financier pour les EHPAD est estimé à 1,50 € par jour par résident. (10).

Avec le vieillissement de la population, les EHPAD accueillent des résidents nécessitant une prise en charge de plus en plus médicalisée. Cette évolution nécessite une prise en charge pluridisciplinaire du patient où le pharmacien d'officine a son rôle à jouer dans la prise en charge médicamenteuse. L'exigence de sécurisation et d'optimisation du circuit du médicament dans les EHPAD passera nécessairement par le pharmacien d'officine dans la mesure où la mise en place d'une PUI demande un investissement financier supérieur. L'implication du pharmacien d'officine dans la PDA a donc un double avantage financier pour les EHPAD.

## Section II : Une rentabilité instable pour les pharmaciens d'officine

Les EHPAD, en fonction de leur capacité peuvent accueillir 25 à 200 résidents. En moyenne un EHPAD a 80 lits ce qui représente un chiffre d'affaires annuel pour l'officine dispensatrice de 120 000 €. En effet la plupart des résidents sont polypathologiques avec une moyenne de huit lignes thérapeutiques par ordonnance par résident ce qui génère un nombre important d'ordonnances complexes à délivrer. La concurrence entre pharmaciens d'officines fait que les EHPAD imposent de plus en plus leurs contraintes en terme de méthodes et d'équipements concernant la PDA. Investir dans la PDA pour une pharmacie d'officine est parfois le seul moyen de conserver le marché de l'approvisionnement en médicaments d'un EHPAD.

L'investissement financier ne sera pas le même suivant la méthode mise en place, PDA manuelle ou automatique et l'équipement choisi. La PDA manuelle exige moins de frais d'équipement mais est très chronophage. Les frais de personnel représentent une part importante des charges de production de la PDA. La PDA automatisée demande des frais d'équipements importants : achat (ou location) du robot, d'une déblistéreuse, des consommables, des logiciels de PDA et d'interfaces, ainsi que tous les frais liés à l'entretien et la maintenance. Si l'on prend en compte tous ces frais, la PDA automatisée devient rentable à partir de 450 lits avec une rentabilité de 5% (48). Les pharmaciens ayant investi dans cet équipement ont donc intérêt à approvisionner plusieurs EHPAD.

Malgré un chiffre d'affaires généré important, le risque financier pour les officines ayant investi dans la PDA est important face à de nombreux facteurs d'incertitude. Les contrats liant la pharmacie d'officine à l'EHPAD ont une durée déterminée, celui-ci peut donc décider de ne pas renouveler le contrat et choisir une autre pharmacie. La possibilité de réintégration du médicament dans le forfait de soin n'est également pas à exclure. Il convient également de rappeler que l'acte de PDA en tant que tel n'est pas rémunéré, seuls les consommables le sont. Afin de garantir un service de PDA de qualité, la rémunération minimum du pharmacien d'officine a été estimée à 1,30 € par résident et par jour (14). Certains pharmaciens réalisant la PDA pour les EHPAD, la propose pour des patients à domicile moyennant une facturation de 3 à 5 € la semaine. Cela leur permet de générer une marge de 1 €. L'étude d'OpinionWay® et Satispharma® nous montre que 30% des patients sous traitement chronique non-observant seraient prêt à payer 10 € par semaine pour ce service et

parmi les 70 % restant 16 % seraient prêts à payer 5 €. Cette même étude montre que 88 % des titulaires proposeraient ce service à condition que la rémunération soit suffisante (45). Une mutualisation de l'acte pratique de la PDA pourrait être une solution à l'investissement financier et technique qu'il engendre. Avec une évolution de la législation, celui-ci pourrait être sous-traité à des officines spécialisées comme cela se fait dans certains pays comme l'Allemagne, le Luxembourg et l'Espagne.

### **Section III : Impact économique pour l'Etat**

Actuellement les pharmaciens ne sont pas rémunérés en tant que tels pour la pratique de la PDA. La mise en place d'une rémunération spécifique avec une prise en charge par les organismes sociaux engendrerait un coût supplémentaire pour des caisses de sécurité sociale déjà en déficit. Or la non prise en charge par les organismes sociaux de ce service limite son développement. Le Collectif inter-associatif sur la santé se positionne en faveur de la PDA mais dans le cadre d'une prise en charge par l'assurance maladie et les complémentaires santé (1). Le développement industriel de solutions spécifiques à la PDA tels que les BUD engendre également un surcoût de production qui se répercute sur le prix du médicament. Néanmoins ces surcoûts immédiats sont à pondérer avec les économies potentielles que la PDA pourrait générer en terme de dépense de santé à long terme.

Dans un communiqué de presse de l'OMS du 1<sup>er</sup> juillet 2003, le Dr Eduardo Sabaté, Médecin à l'OMS déclarait que :

*« L'amélioration de l'observance ne mettra pas en péril les budgets de la santé, bien au contraire. Le respect des traitements prescrits entraînera une baisse significative des dépenses, grâce à la diminution du nombre des interventions coûteuses, comme les hospitalisations prolongées et fréquentes, les soins d'urgence ou les soins intensifs. Il se pourrait que l'amélioration de l'observance donne de meilleurs résultats sanitaires que l'avènement de nouvelles technologies. C'est un investissement rentable, qui permettra d'éviter des dépenses excessives aux systèmes de santé déjà à la limite de leurs capacités et améliorera la vie des malades chroniques. » (43)*

Le coût de l'inobservance est évalué à 25 milliards d'euros par an pour l'UE et à 100 milliards de dollars pour les USA. Chaque action en faveur de l'amélioration de l'observance permettra donc de réduire ce coût. Nous avons vu que la PDA pouvait participer à l'amélioration de l'observance sous certaines conditions. Le surcoût généré par la mise en place d'une PDA maîtrisée et sécurisée pourrait être compensé par une diminution des coûts liés à l'inobservance. Il en va de même avec le coût lié à l'iatrogénie médicamenteuse qui représente deux à trois milliards d'euros par an. Selon l'étude Iatrogénie 2005, l'iatrogénie entraîne 130 000 hospitalisations et 10 000 décès par an. La population la plus à risque d'accidents iatrogéniques est la population âgée avec une responsabilité dans 10% des hospitalisations chez les plus de 65 ans et 20% chez les plus de 80 ans. (14) On estime à 320 millions d'euros par an la prise en charge hospitalière des cas de iatrogénie chez la personne âgée de 70 ans ou plus en France. Parmi les causes responsables de cette iatrogénie médicamenteuse on retrouve les erreurs médicamenteuses. Celles-ci sont prévisibles et évitables et peuvent se produire aux différentes étapes du circuit médicament. Les erreurs d'administration des médicaments représentent 57% des erreurs médicamenteuses. Nous avons vu que la PDA réalisée dans des conditions de qualité et de traçabilité maîtrisées permettait de réduire la survenue d'erreur médicamenteuse. Cette sécurisation de la préparation et de l'administration des médicaments a un impact positif en termes de réduction des coûts aussi bien humains que financiers en milieu hospitalier. En l'état actuel des pratiques de la PDA à l'officine il est difficile d'évaluer l'impact réel en soins de ville. Seule une harmonisation des pratiques avec la mise en place de bonnes pratiques des doses à administrer permettra cela.

A plus court terme, la PDA peut également générer des économies concernant la facturation des médicaments. La PDA pourrait permettre d'améliorer le taux de substitution par des médicaments génériques donc de diminuer le coût des traitements. En effet, la présentation du médicament sous forme de pilulier annule l'effet « de marque » et permet ainsi de limiter le refus systématique du médicament générique pour des raisons autres que médicales. La PDA pourrait également permettre de générer des économies liées aux médicaments non utilisés (MNU). Nous pouvons distinguer deux types de MNU : les MNU de préparation qui résultent de l'écart entre la quantité délivrée et la quantité prescrite en raison de l'absence de conditionnement adapté à la durée de prescription, et les MNU d'administration qui résultent de l'écart entre la quantité prescrite et la quantité consommée lié à un arrêt précoce du traitement par le patient (inobservance, guérison, modification du traitement, décès).



Les MNU sont pris en charge et recyclés par le réseau Cyclamed et ne peuvent être en aucun cas réintégrés dans le circuit du médicament. Cela représente un coût car c'est autant de médicaments facturés non utilisés. La création d'un système de facturation à l'unité dans le cadre de la PDA, pourrait permettre de réduire ce surcoût. En 2006, la perte économique liée à la délivrance des médicaments dans leurs conditionnements d'origine a été estimée à 10-11% (10). La PDA effectuée par les pharmaciens permet, enfin, une optimisation des coûts de facturation du médicament de 10 à 20 % et favorise la prescription et la délivrance des génériques. Une étude menée réalisée en 2008 auprès de 34 officines réalisant la PDA pour 48 maisons de retraite, a évalué l'écart entre les quantités prescrites de médicament et celles délivrées. L'excédent restant de chaque conditionnement suite à la réalisation de la PDA a été comptabilisé et évalué en terme de coût. Cet excédent évitable représente 0,288 € par patient et par jour. Par extrapolation des résultats de l'étude sur un an, pour 430 500 patients (nombre de lits en maisons de retraite en 2003) l'économie estimée serait de 42,5 millions d'euros pour l'assurance maladie (49). Ces chiffres sont à pondérer en raison de l'ancienneté de l'étude. Selon une autre étude, plus récente, réalisée par Medissimo® en 2013, trois sources d'économies seraient générées par la réalisation de la PDA par les pharmaciens dans les EHPAD. En considérant un coût estimé en médicament de 3,63 € par jour par résident, 0,63 € par résident par jour pourraient être économisés dont 0,22 € dû à la substitution générique, 0,36 € dû à l'excédent de délivrance et 0,05 € dû au changement de traitement. En extrapolant aux 574 677 résidents d'EHPAD l'économie générée serait alors de 132 millions d'euros par an (50). Néanmoins l'économie potentielle générée par la PDA ne sera réelle qu'en revoyant la facturation des médicaments ou leurs conditionnements. En effet pour des raisons de traçabilité et en l'absence de conditionnement unitaires suffisamment disponibles, les unités de doses non utilisées rentreront dans le circuit des MNU car un conditionnement ne pourra servir que pour un patient. Dans ces conditions, la facturation s'effectuant à la boîte, le gain de la PDA en terme économique sur les MNU est nul.

## Troisième partie : Le cadre juridique

### Chapitre I : Les principales problématiques juridiques de la PDA

#### Section I : Personne en charge de la préparation des doses à administrer

On observe dans la pratique que ce sont majoritairement les infirmier(e)s qui réalisent la préparation des piluliers en vue de leur administration, pour les patients à domicile nécessitant une aide à l'administration. Cette activité s'appuie juridiquement sur l'article R. 4311-5 du Code de la Santé Publique qui prévoit que : « dans le cadre de son rôle propre, l'infirmier(e) accomplit les actes ou dispense les soins suivants :

4° aide à la prise des médicaments présentés sous forme non injectable,

5° vérification de leur prise, l'article R. 4311-7 du CSP indique que « l'infirmier ou l'infirmière est habilité(e) à pratiquer les actes suivants soit en application d'une prescription médicale qui, sauf urgence, est écrite, qualitative et quantitative, datée et signée, soit en application d'un protocole écrit, qualitatif et quantitatif, préalablement établi, daté et signé par un médecin.

7° administration des médicaments sans préjudice des dispositions prévues à l'article R. 4311-5.

L'article 8 de l'arrêté du 31 mars 1999 précise que : « Avant toute administration des médicaments au malade, le personnel infirmier vérifie l'identité du malade et les médicaments, au regard de la prescription médicale. Pour chaque médicament, la dose administrée et l'heure d'administration sont enregistrées sur un document conservé dans le dossier médical. Ce document peut être communiqué à tout moment au pharmacien à sa demande. Lorsque le médicament n'a pas été administré, le prescripteur et le pharmacien en sont informés ». (4)

Cette aide à l'administration des médicaments est également codifiée et prise en charge par l'assurance maladie dans le cadre de l'administration et de la surveillance d'une thérapeutique par voie orale des patients à domicile présentant des troubles psychiatriques avec établissement d'une fiche de surveillance par passage. On retrouve cette désignation de l'acte dans l'article 10 relatif à la surveillance et observation d'un patient à domicile de la Nomenclature Générale des Actes Professionnels (NGAP). De plus, selon l'article R.4311-4 du CSP, l'aide à l'administration des médicaments peut être déléguée à des aides-soignant(e)s, auxiliaires de puéricultrices, ou aides médico-psychologues dans le cadre de

protocoles de soins infirmiers dispensés dans un établissement ou un service à domicile à caractère sanitaire, social ou médico-social. Cette collaboration sera effectuée sous la responsabilité de l'infirmier(e). L'aide à l'administration des médicaments fait donc partie des actes infirmiers et consiste à faire prendre le Bon médicament, au Bon moment, au Bon patient, à la Bonne posologie dans de Bonnes conditions d'hygiène et de sécurité (règle des 5B). Dans son guide sur les outils de sécurisation et d'auto-évaluation de l'administration des médicaments, la Haute Autorité de Santé (HAS) décompose le processus d'administration en cinq étapes : la préparation extemporanée du médicament, le contrôle préalable des correspondances produit/patient/prescription, l'administration proprement dite, l'enregistrement de l'administration, la surveillance du patient. Selon la HAS, la préparation des médicaments fait partie du processus d'administration des médicaments donc des activités de l'infirmier(e). Néanmoins, cette intégration dans le processus d'administration n'a pas de fondement juridique. La préparation des doses à administrer par voie orale ou des piluliers n'apparaît pas dans les textes réglementaires et législatifs relatifs aux activités de l'infirmier(e). De même, (1) il n'existe aucune cotation spécifique pour la PDA réalisée par l'infirmière au domicile du patient. Cet acte est intégré dans le forfait d'intervention au domicile.

La seule référence juridique relative à la préparation des doses de médicaments en vue de leur administration, se trouve dans le CSP avec l'article R. 4235-48, en consacrant ce rôle au pharmacien d'officine : « préparation éventuelle des doses à administrer ».

L'acte de dispensation du médicament peut également être effectué par les préparateurs en pharmacie ainsi que les étudiants en pharmacie régulièrement inscrits en troisième année d'études dans une unité de formation et de recherche de sciences pharmaceutiques mais sous la responsabilité et le contrôle effectif du pharmacien d'officine (article L.4241-1 et L.4241-10 du CSP). Légalement la PDA fait partie de l'acte de dispensation du médicament donc des activités réservées aux pharmaciens d'officine. En théorie la PDA, donc la préparation des piluliers ne devrait être effectuée que par ceux-ci, sous peine d'exercice illégal de la pharmacie. Tandis que le rôle du pharmacien d'officine dans la PDA est clairement inscrit dans le CSP, la préparation des piluliers *stricto sensu* par les IDE ne figure dans aucuns textes de loi. Il n'est fait référence qu'à la notion « d'aide à l'administration des médicaments ».

En effet, l'acte de préparation des doses se trouve à la limite entre l'acte d'administration et l'acte de dispensation des médicaments donc à la limite entre le rôle de l'infirmier(e) et celui du pharmacien d'officine. La dispensation et la facturation des médicaments s'effectuant à la boîte, la préparation des piluliers est réalisée postérieurement à celle-ci. Cette dissociation de l'acte de préparation des doses à administrer de l'acte de dispensation, a conduit à ce qu'il soit effectué par les infirmier(e)s. De plus, le qualificatif « éventuel » de la PDA réalisée par les pharmaciens d'officine, ne revêt pas un caractère obligatoire au sens des devoirs professionnels. Par contre, sa réalisation par le pharmacien d'officine interdira une dissociation de l'acte. La PDA faisant partie intégrante de l'acte de dispensation du médicament, le pharmacien devra le réaliser dans son intégralité (Article R 4235-48 CSP). La PDA ne peut donc pas être défini comme un acte purement technique.

Si l'on s'intéresse à l'aspect pratique, la PDA peut nécessiter des étapes de déconditionnement, reconditionnement ou sur conditionnement. L'opération de conditionnement des spécialités pharmaceutiques est une opération de fabrication industrielle. Les exigences industrielles du processus et des articles de conditionnement sont clairement définies dans les BPF des médicaments et sont opposables. Selon l'article L. 5121-8 du CSP : « Toute spécialité pharmaceutique ou tout autre médicament fabriqué industriellement ou selon une méthode dans laquelle intervient un processus industriel ainsi que tout générateur, trousse ou précurseur qui ne fait pas l'objet d'une autorisation de mise sur le marché délivrée par l'Union européenne en application du règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil, du 31 mars 2004, établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments doit faire l'objet, avant sa mise sur le marché ou sa distribution à titre gratuit, d'une autorisation de mise sur le marché délivrée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (...). » . Le reconditionnement des spécialités pharmaceutiques exigerait donc une procédure de demande d'AMM dès lors qu'il y a modification d'un des termes de l'AMM (article R. 5121-41-1 CSP), ici le conditionnement. Sachant que la fabrication des spécialités pharmaceutiques est réservé aux établissements pharmaceutiques de fabrication dument autorisés, les pharmaciens d'officine ne sont donc légalement pas autorisés à effectuer ces opérations de fabrication. En effet, l'officine est un établissement affecté à la dispensation au détail des médicaments ainsi qu'à l'exécution des préparations

magistrales ou officinales (Article L. 5125-1 CSP). L'opération de reconditionnement des spécialités pharmaceutiques n'entre donc pas dans ce cadre-là. La directive européenne 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain introduit pourtant une exception dans ce cas-là avec l'article 4 du titre IV :

« 1. Les États membres prennent toutes les dispositions utiles pour que la fabrication des médicaments sur leur territoire soit soumise à la possession d'une autorisation. Cette autorisation de fabrication est requise même si le médicament est fabriqué en vue de l'exportation.

2. L'autorisation visée au paragraphe 1 est exigée tant pour la fabrication totale ou partielle que pour les opérations de division, de conditionnement ou de présentation. Toutefois, cette autorisation n'est pas exigée pour les préparations, divisions, changements de conditionnement ou présentation, dans la mesure où ces opérations sont exécutées, uniquement en vue de la délivrance au détail, par des pharmaciens dans une officine ou par d'autres personnes légalement autorisées dans les États membres à effectuer lesdites opérations. ».

Cette exception a été introduite spécifiquement pour les États membres de l'Union Européenne (UE) réalisant la PDA, afin de permettre aux pharmaciens d'officine d'exercer cette activité en toute légalité, or cet article n'a jamais été transposé en droit français. Les directives européennes sont des actes juridiques européens liant les États membres sur des objectifs à atteindre dans des délais fixés, mais sans imposer les moyens et la forme pour atteindre cet objectif. Ainsi en l'état actuel de la législation en France, le reconditionnement des spécialités pharmaceutiques constitue une opération de fabrication industrielle réservée aux établissements autorisés. Par extension, on pourrait donc considérer que l'acte pratique de la PDA ne peut être effectué que par des établissements pharmaceutiques de fabrication autorisés. C'est ainsi que certains laboratoires génériqueurs tels que Mylan® ou Biogaran® commencent à proposer leurs spécialités sous forme de Blister Unitaire préDécoupés ou BUD. On peut alors se poser la question de la possibilité d'une sous-traitance de la PDA à l'industriel, ou à certains laboratoires spécialisés comme c'est le cas en Angleterre. En France, l'article L.5125-1 du CSP autorise les officines à sous-traiter l'exécution d'une préparation, moyennant un contrat écrit, à une autre officine ou un établissement pharmaceutique. Mais cette dissociation de la PDA à l'acte de dispensation du médicament est en contradiction avec l'article R.4235-48 du CSP qui précise que le pharmacien doit effectuer l'acte de dispensation dans son intégralité.

La « préparation éventuelle des doses » étant une étape de l'acte de dispensation elle ne peut donc pas être dissociée de celui-ci. On voit donc là toute la contradiction juridique existant autour de cette pratique. Mais au-delà de la difficulté à définir le rôle de chacun dans la PDA : infirmier(e), pharmacien d'officine, industriel ; le déconditionnement des spécialités pharmaceutiques engendre également des problématiques juridiques directement liées au statut de la spécialité pharmaceutique.

## Section II : Le statut de la spécialité pharmaceutique :

Lors d'une demande d'AMM d'une spécialité pharmaceutique, l'industriel fournit un dossier complet comprenant le RCP (Article R. 5121-21, R.5121-23 CSP) et le projet de conditionnement extérieur et de conditionnement primaire (Article R. 5121-25 du CSP). L'AMM est alors accordée ou refusée sur la base de ces éléments-là, et toute modification devra faire l'objet d'une nouvelle procédure de demande d'AMM (Article 5121-41-1 du CSP). La demande d'AMM fait suite à une période de recherche et développement d'environ dix ans. (figure 11)

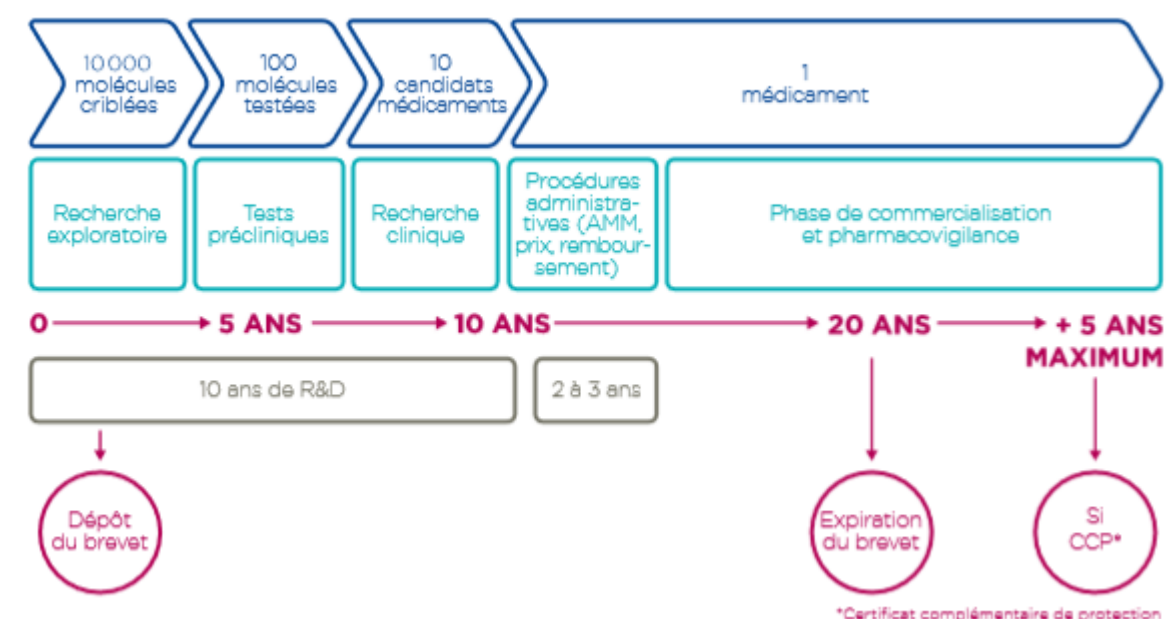


Figure 11 : Genèse d'un médicament, (30)

La spécialité pharmaceutique est un bien privé, résultant de l'investissement d'une entreprise. Elle est protégée industriellement par un brevet et un droit de marque. Le brevet pharmaceutique confère une exclusivité commerciale pendant 20 ans à partir de la date de dépôt, en contrepartie de la publication de l'innovation. Cette période peut être rallongée de cinq ans maximum via un « certification complémentaire de

protection ». Au bout de cette période, la spécialité pharmaceutique tombe dans le domaine public et peut être copiée. Le droit de marque quant à lui n'est pas limité dans le temps et peut être renouvelé. La marque est définie par l'article L.711-1 du Code de la Propriété Industrielle ou CPI :

« La marque de fabrique, de commerce ou de service est un signe susceptible de représentation graphique servant à distinguer les produits ou services d'une personne physique ou morale.

Peuvent notamment constituer un tel signe :

- a) Les dénominations sous toutes les formes telles que : mots, assemblages de mots, noms patronymiques et géographiques, pseudonymes, lettres, chiffres, sigles ;
- b) Les signes sonores tels que : sons, phrases musicales ;
- c) Les signes figuratifs tels que : dessins, étiquettes, cachets, lisières, reliefs, hologrammes, logos, images de synthèse ; les formes, notamment celles du produit ou de son conditionnement ou celles caractérisant un service ; les dispositions, combinaisons ou nuances de couleurs. ».

Le conditionnement constitue donc une marque de fabrique. Or l'enregistrement de la marque confère un droit de propriété (article L.713-1 du CPI) et interdit donc, sauf autorisation de son propriétaire, toute modification de celle-ci (article L.713-2 du CPI). La modification du conditionnement des spécialités pharmaceutiques lors de la PDA pourrait donc être assimilée à de la contrefaçon (article L.716-1 du CPI) ou à de la falsification de médicaments. Les médicaments falsifiés sont décrits à l'article L.5111-3 du CSP comme « (...) tout médicament, tel que défini à l'article L. 5111-1, comportant une fausse présentation :

1° De son identité, y compris de son emballage et de son étiquetage, de son nom ou de sa composition s'agissant de n'importe lequel de ses composants, y compris les excipients, et du dosage de ces composants (...) »

Néanmoins, le CSP autorise le déconditionnement des spécialités pharmaceutiques dans deux cas précis :

- La délivrance des médicaments classés stupéfiants

Compte tenu des conditions particulières de délivrance des médicaments stupéfiants, le déconditionnement des spécialités est dans ce cas nécessaire pour ne délivrer que le nombre exact de doses prescrites. Cette exception est prévue par le CSP à l'article R 5132-33 CSP : « L'ordonnance comportant une prescription de médicaments classés comme stupéfiants ou soumis à la réglementation des stupéfiants ne peut être exécutée dans sa totalité ou pour la totalité de la fraction de traitement que si elle est présentée au pharmacien dans les trois jours suivant sa date d'établissement ou suivant la fin de la fraction précédente ; si elle est présentée au-delà de ce délai, elle ne peut être exécutée que pour la durée de la prescription ou de la fraction de traitement restant à courir.(...) »

- La réalisation de certaines préparations magistrales

L'article R. 5132-8 du CSP interdit le déconditionnement des spécialités pour leur incorporation dans une préparation magistrale sauf s'il s'agit d'une spécialité destinée à être appliquée sur la peau ainsi qu'à titre exceptionnel dans les conditions prévues par les BPP : « Une spécialité pharmaceutique relevant de la réglementation des substances vénéneuses ne peut faire l'objet d'un déconditionnement par le pharmacien d'officine en vue de son incorporation dans une préparation magistrale. Cette interdiction n'est pas applicable aux spécialités destinées à être appliquées sur la peau. A titre exceptionnel, une préparation magistrale peut être réalisée à partir d'une spécialité pharmaceutique dans le respect des conditions prévues par les bonnes pratiques de préparation mentionnées à l'article L. 5121-5 ». En effet, en l'absence de spécialité disponible le pharmacien peut, exceptionnellement déconditionner une spécialité en vue de l'incorporer dans une préparation magistrale. Ces conditions sont clairement définies dans les BPP : « Lorsqu'il est envisagé, à titre exceptionnel, en lien avec le prescripteur, dans le cas où il n'existe pas de spécialité pharmaceutique permettant l'ajustement du dosage ou de la forme galénique et dans le cadre d'une pathologie pour laquelle cette spécialité n'existe pas, la préparation d'une forme pharmaceutique appropriée, issue du déconditionnement d'une spécialité pharmaceutique disposant d'une AMM ou d'une autorisation d'importation en France



peut être réalisée, après avoir évalué les conséquences d'une telle opération sur la qualité, la stabilité, la sécurité et l'efficacité de la préparation, en prenant en compte l'annexe B du présent guide. »

Ces exceptions, sont donc en contradiction avec le CPI. Elles autorisent le déconditionnement des spécialités pharmaceutiques pour des impératifs de santé publique. Ces ambiguïtés découlent de l'identité même du médicament qui est à la fois bien de santé et bien industriel. La réglementation permet de maintenir cet équilibre. On pourrait donc envisager que la PDA constitue également une exception à l'interdiction de déconditionnement des spécialités pour des raisons de santé publique : inobservance et risque iatrogène. Par ailleurs, si l'on considère que la PDA est effectuée postérieurement à la facturation, la spécialité pharmaceutique n'est donc plus soumise au droit de propriété industrielle. Elle appartient au patient. Le pharmacien joue alors pleinement son rôle de professionnel de santé en favorisant le bon usage des médicaments. La PDA constitue une réponse personnalisée à un besoin de santé avec l'optimisation de l'usage de la spécialité pharmaceutique.

### **Section III : La PDA en EHPAD : légalité des conventions**

L'approvisionnement des médicaments d'un EHPAD par une pharmacie d'officine nécessite la signature d'une convention. Ces conventions EHPAD-Officine peuvent exiger un approvisionnement en médicament sous forme de PDA. Comme nous l'avons vu précédemment cela peut nécessiter un investissement humain et financier important. Afin de garder le marché de l'approvisionnement d'un ou plusieurs EHPAD, certains pharmaciens officinaux peuvent être amenés à adopter des pratiques questionnant les limites déontologiques. Pour prévenir toute clause contraire au code de déontologie, l'ordre des pharmaciens émettra un avis sur la convention signée entre un EHPAD et une pharmacie d'officine. Rappelons que les avis ne s'imposent pas légalement mais donnent une orientation à prendre en compte. C'est ainsi, qu'en l'absence de cadre juridique précis et de bonnes pratiques spécifiques officielles, la PDA peut engendrer des pratiques contraires au code de déontologie. (10)

Tout d'abord concernant la liberté de choix du pharmacien, il convient de rappeler que les patients résidant en EHPAD sont considérés comme vivant à domicile. Ils conservent donc le libre choix de leur pharmacien (article L. 5126-6-1). L'article R.

4235-21 du CSP indique : « il est interdit aux pharmaciens de porter atteinte au libre choix du pharmacien par la clientèle. Ils doivent s'abstenir de tout acte de concurrence déloyale. », complété par l'article R. 4235-22 « Il est interdit aux pharmaciens de solliciter la clientèle par des procédés et moyens contraires à la dignité de la profession. ». Or la signature d'une convention entre un EHPAD et une pharmacie d'officine pour l'approvisionnement des médicaments n'est-elle pas contraire à cette liberté de choix du pharmacien ? En théorie, le consentement écrit de chaque résident doit donc être recueilli afin de respecter cette liberté de choix. Chaque résident d'un EHPAD peut donc théoriquement choisir sa pharmacie. Dans les faits, on observe que dans 40% des cas (80% en milieu rural) une seule pharmacie assure l'approvisionnement en médicaments d'un EHPAD (4). On peut donc s'interroger sur le respect de cette liberté de choix du résident.

Concernant le respect de l'indépendance du pharmacien, selon l'article R4235-18 du CSP : « Le pharmacien ne doit se soumettre à aucune contrainte financière, commerciale, technique ou morale, de quelque nature que ce soit, qui serait susceptible de porter atteinte à son indépendance dans l'exercice de sa profession, notamment à l'occasion de la conclusion de contrats, conventions ou avenants à objet professionnel. » Or les conventions EHPAD-Officine peuvent imposer des contraintes en terme de méthode d'approvisionnement des médicaments, comme par exemple l'exigence d'une PDA automatisée, sans toutefois imposer un choix de matériel. La mise en concurrence des pharmacies d'officines afin de gagner l'appel d'offre de l'approvisionnement en médicament d'un EHPAD peut donc mettre en cause l'indépendance du pharmacien. Les conventions sont établies pour une durée minimum de trois ans (13). Un pharmacien ayant investi dans la PDA a donc intérêt à conserver ce marché et se retrouve donc financièrement dépendant de l'EHPAD.

Sur le caractère exceptionnel de la PDA, l'article R. 4235-48 du CSP indique le caractère non systématique et non généralisable de la PDA : « Le pharmacien doit assurer dans son intégralité l'acte de dispensation du médicament, associant à sa délivrance (...) La préparation éventuelle des doses à administrer (...) ». La PDA ne peut donc pas constituer une solution globale d'approvisionnement des médicaments d'un EHPAD. C'est une solution au besoin de santé d'un patient déterminé à un moment donné (51). Or la signature d'une convention pour l'approvisionnement des médicaments sous forme de PDA exclut ce caractère exceptionnel. En théorie, il faudrait donc la signature d'une convention pour chaque acte de dispensation du

médicament sous forme de PDA et pour chaque patient après évaluation de la nécessité d'une PDA. Pour éviter cela, des modèles de convention existent précisant cette éventualité : « Préparation éventuelle Article 9 : Les médicaments sont préparés pour les patients qui le souhaitent, pour leurs traitements, chroniques et aigus, dès lors que le médecin traitant ou coordonnateur en a formulé la demande en signalant par écrit l'incapacité du patient à gérer son traitement (annexe). Les médicaments peuvent également être préparés sur demande expresse du patient autonome désireux de bénéficier de cette prestation. L'exécution de la PDA doit alors prendre la forme d'une demande signée par le patient ou ses proches. L'EHPAD s'engage à transmettre au pharmacien dispensateur la prescription et les demandes signées. Elles sont conservées en double au sein de l'EHPAD et de l'officine. » (13). Mais le principe même d'une convention globale exclut le rôle du pharmacien dans la détermination de la nécessité et de la durée d'une PDA pour un patient déterminé. Elle réduit la PDA à un acte purement technique, ce qui est contraire à l'article R. 4235-48 du CSP.

## **Chapitre II : Les responsabilités du pharmacien dans la pratique de la PDA**

La dispensation du médicament est un acte pharmaceutique sous la responsabilité du pharmacien d'officine. L'acte de dispensation du médicament tel que défini par l'article R. 4235-48 du CSP et les bonnes pratiques de dispensation (Arrêté du 28 novembre 2016 relatif aux bonnes pratiques de dispensation des médicaments dans les pharmacies d'officine, les pharmacies mutualistes et les pharmacies de secours minières, mentionnées à l'article L. 5121-5 du code de la santé publique) engage donc la responsabilité du pharmacien devant les juridictions civiles, pénales et disciplinaires. Ces différentes responsabilités sont indépendantes mais cumulables. La PDA faisant partie de l'acte de dispensation, la responsabilité du pharmacien peut donc être engagée. L'absence de cadre juridique précis, ainsi que de bonnes pratiques font de la PDA une pratique à risque en terme de responsabilité pour le pharmacien d'officine. En effet, on observe dans la jurisprudence que les décisions relatives aux responsabilités de droit commun (civile et pénale) et celles relatives aux responsabilités disciplinaires ne sont pas toujours en accord. Suivant l'ordre juridictionnel saisi, l'affaire sera jugée par des tribunaux différents. Le principe d'indépendance des jugements peut donner lieu à des différences d'interprétation des textes en vigueur.

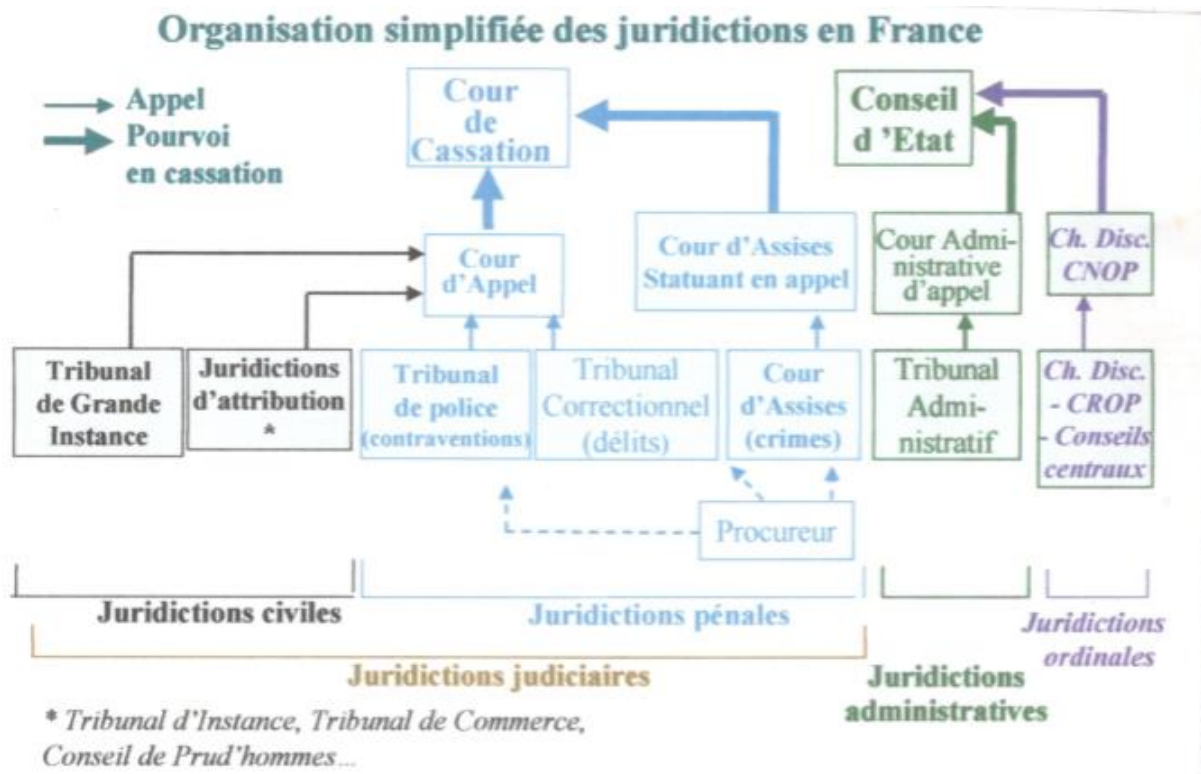


Figure 12 : Organisation simplifiée des juridictions en France (52)

## Section I : Responsabilité pénale

Elle sanctionne les personnes dont le comportement est à l'origine d'un trouble à l'ordre public c'est-à-dire une atteinte aux biens, aux personnes ou à la société. Pour qu'il y ait des poursuites pénales il doit y avoir violation des dispositions d'un texte, et la nature et les sanctions de l'infraction doivent être prévues par la loi. On distingue trois niveaux d'infractions (figure 12) : les crimes, les délits et les contraventions qui seront jugés en première instance respectivement par la Cour d'Assises, le Tribunal Correctionnel et le Tribunal de police. Concernant la PDA, nous avons vu qu'il pouvait y avoir violation des dispositions d'un texte codifié dans le code de la santé publique, le code pénal et le code de la propriété industrielle.

C'est ainsi qu'en 2008 un pharmacien d'officine a été condamné pénalement par le tribunal correctionnel pour violation des dispositions relatives à l'autorisation de mise sur le marché et fabrication non autorisée de médicaments. Le juge pénal a considéré que le déconditionnement/reconditionnement des spécialités pharmaceutiques lors de la PDA nécessitait une nouvelle demande d'AMM et

constituait donc une activité de fabrication industrielle de médicaments (51). En effet, l'article R. 5121-41-1 du CSP prévoit que toute modification d'un des termes de l'AMM d'une spécialité pharmaceutique doit faire l'objet d'une nouvelle demande d'AMM. Cette procédure est une opération industrielle qui ne peut être effectuée que par un établissement pharmaceutique de fabrication autorisé, or la pharmacie d'officine a un rôle de dispensation au détail de médicaments et non de fabrication industrielle (Article L. 5125-1 et L. 5124 du CSP). L'article L. 5421-2 du CSP précise que : « Le fait de commercialiser, de réaliser l'activité de courtage ou de distribuer à titre gratuit ou onéreux, en gros ou au détail, une spécialité pharmaceutique, tout autre médicament fabriqué industriellement ou selon une méthode dans laquelle intervient un processus industriel, ainsi que tout générateur, trousse ou précurseur tels que définis respectivement aux 8°, 9° et 10° de l'article L. 5121-1, sans une autorisation de mise sur le marché, une autorisation temporaire d'utilisation, une autorisation mentionnée à l'article L. 5121-9-1 ou sans une autorisation d'importation, ou dont l'autorisation est refusée, suspendue, retirée ou devenue caduque, est puni de cinq ans d'emprisonnement et de 375 000 euros d'amende ».

En 2014, la saisi du Tribunal Administratif de Bordeaux sur la licéité des conventions liant un EHPAD et une pharmacie d'officine vient contredire ce jugement. Les faits concernaient la licéité d'un contrat signé entre une pharmacie d'officine et un EHPAD, pour l'approvisionnement des médicaments sous forme de PDA. La requérante, pharmacienne d'officine approvisionnait l'EHPAD depuis 2002. En 2006 un nouveau contrat est signé, l'EHPAD souhaitant confier la mission supplémentaire de préparation des piluliers. En 2011 l'EHPAD décide de recourir à un autre fournisseur pour la PDA et ne renouvelle donc pas le contrat. Sur le fond, la requérante demande la nullité du contrat compte tenu du fait que l'activité de déconditionnement et reconditionnement du médicament demandé par l'EHPAD ne fait pas partie des activités officinales et est illégale. Elle s'appuie sur une réponse ministérielle relative à la PDA, publiée au JO du 26 décembre 2006 qui conclut que la réglementation ne prévoit pas la possibilité pour les pharmaciens d'officine de déconditionner les médicaments. La requête a été rejetée par le Tribunal qui a estimé que la PDA entrait bien dans le champ de compétence des pharmaciens d'officine au vu de l'article L.4211-1 et L.5231-8 du CSP et ne nécessitait pas de nouvelle AMM dans la mesure où il s'agissait d'un changement de conditionnement et non d'un déconditionnement en vue de l'incorporer dans une préparation (1). Ce jugement s'appuie sur l'article 4 de la directive européenne 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage

humain, bien qu'il n'ait pas été transposé en droit français. Il s'appuie également sur le principe de légalité des délits et des peines en vertu duquel « tout ce qui n'est pas défendu par la Loi ne peut être empêché ». (53)

## **Section II : Responsabilité civile**

Elle sanctionne les dommages causés à une victime. L'objectif est la réparation pécuniaire d'un préjudice causé à une victime. La responsabilité civile ne pourra être engagée que si une faute commise par un pharmacien a porté préjudice à une victime. Le lien de causalité entre la faute et le préjudice devra être démontré. L'affaire sera jugée en première instance par le tribunal de grande instance ou des juridictions d'attribution. La PDA peut nécessiter le déconditionnement des spécialités pharmaceutiques ce qui pose des problèmes en terme de traçabilité et de qualité des médicaments. Cela peut engendrer *in fine*, un préjudice pour le patient, par une erreur d'administration ou l'administration d'un médicament qui ne présente plus les mêmes garanties en terme de qualité, de sécurité et d'efficacité. Même si pour l'instant aucun cas n'a donné lieu à un dépôt de plainte, le déconditionnement peut impliquer un transfert de responsabilité de l'industriel vers le pharmacien d'officine ainsi que de l'IDE vers le pharmacien d'officine en cas de préjudice causé à un patient. En cas d'erreur d'administration du médicament ou d'administration d'un médicament altéré le pharmacien devra prouver que la dose délivrée réunissait toutes les conditions requises en terme de traçabilité, d'information et de qualité pour la réalisation de l'acte d'administration.

## **Section III : Responsabilité disciplinaire**

Elle sanctionne tout manquement aux obligations professionnelles et déontologiques prévues par le CSP. La faute disciplinaire sera sanctionnée par l'avertissement, le blâme ou l'interdiction d'exercice, temporaire ou définitive. L'affaire sera jugée par la chambre disciplinaire de l'Ordre des pharmaciens. La pratique de la PDA par les pharmaciens d'officine pose de nombreux problèmes déontologiques et est donc la plus pourvoyeuse d'affaires. Sur le principe même de la légalité de la PDA, l'Ordre des pharmaciens considère que cette pratique est légale puisqu'elle n'est pas interdite et fait partie de l'acte de dispensation du médicament (article R. 4235-48 du CSP). La responsabilité disciplinaire du pharmacien sera engagée pour le non-respect

de principes déontologiques prévues dans le code de déontologie. Les principaux faits reprochés dans les différentes affaires disciplinaires sont (51) :

Un manquement aux bonnes pratiques et obligations générales liées à la tenue de l'officine. Malgré l'absence de bonnes pratiques spécifiques à la PDA, l'article R. 4235-12 relatif à la déontologie des pharmaciens précise que : « Tout acte professionnel doit être accompli avec soin et attention, selon les règles de bonnes pratiques correspondant à l'activité considérée. Les officines, les pharmacies à usage intérieur, les établissements pharmaceutiques et les laboratoires d'analyses de biologie médicale doivent être installés dans des locaux spécifiques, adaptés aux activités qui s'y exercent et convenablement équipés et tenus. (...) ». A défaut de bonnes pratiques de PDA, on se basera sur les bonnes pratiques de préparation. Le caractère systématique et généralisé de la PDA (article R. 4235-48 du CSP), des défauts de traçabilité de suivi et d'information du médicament, une indisponibilité du pharmacien en raison d'une distance trop importante entre l'officine et l'EHPAD, la réalisation de la PDA dans des locaux inadaptés ou par du personnel en nombre insuffisant ou insuffisamment qualifié (article R. 4235-12 du CSP), ont engagés la responsabilité du pharmacien dans des affaires disciplinaires. Le CROP d'Ile-de-France a décidé le 23 mars 2009, l'interdiction d'exercer la pharmacie pour une durée de neuf mois dont trois mois avec sursis à l'encontre d'un pharmacien pratiquant la PDA. Cette décision a été confirmée par le CNOP en procédure d'appel. Parmi les faits reprochés, on retrouve une distance trop importante entre l'EHPAD et la pharmacie d'officine. En effet, le pharmacien approvisionnait six établissements à 18, 24 et 51 km de la pharmacie. En raison de cette distance et du nombre importants de résidents, le CROP ainsi que le CNOP ont estimé que le pharmacien n'était pas en mesure d'assurer un service de proximité et d'urgence de qualité, sans pour autant fixer une distance maximale. Sur l'aspect pratique de la PDA en tant que tel, les opérations de déconditionnement/reconditionnement étaient effectuées dans un local de 15 m<sup>2</sup>, sans point d'eau, non réservé à cette activité (présence d'un four, de nourritures), par du personnel non qualifié avec une tenue inadaptée. Aucune règles d'hygiène et de traçabilité n'étaient fixées par des procédures écrites. Le CROP ainsi que le CNOP ont donc décidé que la qualité et la traçabilité des médicaments n'étaient pas garantis avec un local et des méthodes inadaptées et contraires à l'article R. 4235-12 du CSP. La mise sous pilulier doit également permettre la traçabilité des médicaments (identité, dosage, numéro de lot) par la mise en place d'une fiche individuelle thérapeutique pour chaque patient ainsi qu'un cahier de liaison. Il a également été reproché au pharmacien de ne pas avoir fourni aux patients, les notices reprenant l'ensemble des

informations relatives aux bon usage des médicaments (article R 4235-48 du CSP). Dans une autre affaire du 11 mars 2008, le CNOP a fixé une durée maximale de traitement sous pilulier de 7 jours maximum afin d'éviter tout risque d'altération des spécialités et de répondre à tout changement inopiné de traitement.

Des actes de concurrence déloyale et de non-respect du libre choix du pharmacien (article R. 4235-21 du CSP) par la pratique de collecte d'ordonnances, la sollicitation de clientèle (article R. 4235-22 du CSP), le démarchage des EHPAD, l'absence de vérification du consentement préalable du patient (article R. 4235-1 du CSP). Une affaire examinée et délibérée le 26 mars 2012 par le CROP de Bretagne a prononcé un blâme à l'encontre d'un pharmacien approvisionnant les médicaments sous forme de PDA à un EHPAD. Les faits reprochés sont l'absence de respect du libre choix du patient et le détournement de clientèle. Le pharmacien ne détenait pas les éléments de nature à démontrer la manifestation expresse du consentement du patient. Cette décision a été annulée le 18 mars 2013 en 2<sup>ème</sup> instance par le CNOP. En effet, le pharmacien a affirmé qu'il était demandé systématiquement à chaque résident de l'établissement de signer une déclaration confirmant son choix et que celle-ci était annexée au dossier médical de l'établissement. Le CROP a décidé, que bien que l'article R. 4235-21 du CSP oblige à la vérification personnelle du respect du libre choix du pharmacien, il n'impose nullement au pharmacien de conserver la preuve de ce recueil. Il y a lieu en conséquence de considérer que cette preuve peut être apportée par tous moyens.

Le non-respect de l'indépendance du pharmacien (article R. 4235-18 et R. 4235-3 du CSP) par la mise en place de remises sur les médicaments en échange de la conclusion d'une convention, la facturation par l'EHPAD d'un loyer pour le stockage des médicaments, ou une obligation d'acquérir certaines marques d'équipements ou d'investir dans du matériel destiné à l'EHPAD. Dans une décision du 15 octobre 2012, le CROP de Bourgogne a retenu parmi les fautes commises, l'atteinte à l'indépendance du pharmacien par des contraintes techniques et financières. En effet, le pharmacien a accepté de se soumettre au cahier des charges de l'EHPAD pour obtenir l'appel d'offres, or celui-ci imposait le recours au système Medissimo® ainsi que de fournir gratuitement du matériel pour la distribution des médicaments.

Le non-respect de la transmission de la convention EHPAD-Officine à l'Ordre Régional. (Article L. 5126-6-1 du CSP)



On voit que les avis peuvent diverger entre juridictions civiles et disciplinaires sur la légalité de la pratique de la PDA. Une étude plus poussée de la jurisprudence montre également une différence de jugements au sein des mêmes ordres juridictionnels. Néanmoins, dans l'ensemble de ses décisions les plus récentes, le CNOP consacre la légalité de la PDA, en vertu de l'article R. 4311-5 du CSP. Cet état d'incertitude découle de l'absence de cadre juridique précis. Il en résulte une incertitude sur la responsabilité du pharmacien, à la fois civile, pénale et disciplinaire. En attendant la publication de textes légaux encadrant cette pratique, l'ordre des pharmaciens encadre déontologiquement cette pratique *via* la jurisprudence disciplinaire. Cela permet de déterminer certaines règles applicables qui seront complétées par des recommandations et des guides relatifs à la PDA.

### **Chapitre III : L'adaptation des règles**

L'ordre des pharmaciens, l'Académie nationale de pharmacie, les agences régionales de santé (ARS) ainsi que l'Union Nationale des Pharmacies de France (UNPF) ainsi que la Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins ont rédigé des guides, ou bien des procédures, recommandations ainsi que des décrets relatifs à la PDA. Par une synthèse de la jurisprudence, de la pratique et des recommandations relatives à la PDA on peut définir des bonnes pratiques de PDA. Elles s'orientent vers la mise en place d'un cadre juridique reprenant la définition de la PDA ainsi que ses modalités d'exécution. (12) (54) (46)

#### **Section I : Définition de la PDA**

La PDA est un acte pharmaceutique intégré dans l'acte de dispensation du médicament qui ne peut être ni systématique ni généralisé. Comme tout acte pharmaceutique, elle implique le respect de bonnes pratiques. Elle consiste à préparer les doses à administrer des médicaments sous forme de piluliers, en vue d'une administration différée. (10) C'est une réponse personnalisée, pour une période déterminée, selon une prescription, à un besoin de santé d'amélioration de la prise en charge médicamenteuse. Au même titre que l'acte de dispensation, la PDA ne pourra donc pas être sous-traitée. (55)

## **Section II : Les patients destinataires**

Tout patient présentant un handicap physique et/ou intellectuel, lié à l'âge ou non, s'approvisionnant dans la pharmacie, peut bénéficier de la PDA dans la mesure où elle répond à une difficulté dans la gestion personnelle du traitement avec un risque d'inobservance ou d'iatrogénie médicamenteuse. La mise en place de la PDA se fera en concertation avec le prescripteur et éventuellement l'infirmier(e).

Elle peut se faire à la demande du patient, du médecin ou du pharmacien. (56)

Elle nécessite l'accord préalable du patient, ou de la personne de confiance s'il n'est pas en capacité de l'exprimer.

Dans le cas particulier des patients résidant en établissements médico-sociaux, une convention relative à l'approvisionnement des médicaments devra être signée entre l'établissement et la pharmacie dispensatrice. Elle devra être transmise au directeur général de l'ARS, à la CPAM et à l'Ordre des pharmaciens.

## **Section III : Personnes habilités à réaliser la PDA**

La PDA ne pourra être réalisée que par :

Le pharmacien d'officine titulaire ou adjoint

Le préparateur en pharmacie, sous contrôle effectif du pharmacien

L'étudiant en pharmacie en troisième année de pharmacie validée, sous contrôle effectif du pharmacien.

Le personnel réalisant la PDA devra être formé à cette activité et actualiser ses connaissances.

## **Section IV : Locaux dédiés à la PDA**

La PDA s'effectue dans des locaux ou zones dédiés à cette activité. Par dérogation, elle peut s'effectuer au préparatoire fermé à condition qu'aucune autre activité ne soit effectuée en même temps et que celui-ci réponde aux critères de la zone de préparation.

Critères d'hygiène et de sécurité : l'environnement doit être réservé et contrôlé par un éclairage, une température (température moyenne inférieure à 25°C), une humidité et une ventilation adaptée. L'accès sera limité aux personnes autorisées. Les locaux, plans de travail et matériel devront être régulièrement nettoyés et désinfectés selon des procédures de qualité, établies et tracées. Les sols, murs et surfaces devront être lisses, imperméables et sans fissure. Les règles d'hygiène du préparatoire et des bonnes pratiques de préparation seront appliquées.

Critères d'aménagement des locaux : le ou les locaux doivent être aménagés en différentes zones séparant les différentes étapes du processus de PDA tout en évitant une interruption des tâches. Il doit y avoir une zone de nettoyage du matériel (à proximité de la zone de préparation), une zone de préparation des doses à administrer avec un point d'eau, une zone de rangement des produits, matériels et consommables, et une zone de stockage divisée en sous-zones différenciées pour le stockage des piluliers contrôlés, des piluliers en attente de contrôle et des rompus. Une zone de stockage des déchets doit également être prévue. (22) (57) (55) (12)

## **Section V : Mode opératoire de PDA**

### **A- Matériel**

Pour l'ensemble du matériel utilisé, des procédures de nettoyage, d'entretien et de maintenance devront être établies et tracées. Le pharmacien conserve le libre choix du matériel et des méthodes utilisés pour la réalisation de la PDA, en conformité avec les bonnes pratiques.

#### **- Matériel de protection :**

Un lavage des mains est recommandé ainsi que le port de gants, charlotte, blouse ou sur-blouses et masques à usage unique.

#### **- Matériel d'exécution :**

Piluliers : dispositif de conditionnement permettant une répartition hebdomadaire ou journalière des doses à administrer. Il peut être à usage unique (sachets-doses et plaques blistérés) ou réutilisables. Le matériel de conditionnement utilisé devra être vide, propre, inerte et hermétique. Il devra également être compatible avec les conditions de conservation et le contrôle visuel du médicament reconditionné. Les piluliers à usage unique ne devront en aucun cas être réutilisés tandis que les piluliers

réutilisables pourront l'être après une procédure stricte de nettoyage.

Plateau de déconditionnement : Le déconditionnement des spécialités pharmaceutique peut se faire soit de façon manuelle soit automatisée, à l'aide d'une déblistéreuse.

- Matériel informatique :

Des interfaces logicielles de traçabilité ou de gestion autorisées pourront être utilisées dans la mesure où les informations ne seront accessibles et consultables que par les personnes autorisées, dans le respect du secret professionnel. Le système informatique doit être mis sous onduleur.

- Automate :

Dans le cadre d'une PDA automatisée l'utilisation d'un automate impose des procédures d'entretien et de maintenance. L'appareillage ainsi que les logiciels devront être qualifiés et validés à l'installation et de façon périodique par des personnes habilitées. Le personnel en charge de la PDA devra également être formé à l'utilisation et l'entretien de l'automate.

Zone	Produits de nettoyage	Fréquence minimale proposée
Plateaux	<ul style="list-style-type: none"><li>• Détergent désinfectant « agréé contact alimentaire »</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 1/semaine</li></ul>
Trémies, entonnoirs et zones accessibles sans démontage complexe	<ul style="list-style-type: none"><li>• Détergent désinfectant « agréé contact alimentaire »</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 1/semaine</li></ul>
Colonnes, zones accessibles uniquement après démontage complexe	<ul style="list-style-type: none"><li>• Aspiration + détergent désinfectant « agréé contact alimentaire »</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 1/an</li></ul>
Cassettes	<ul style="list-style-type: none"><li>• Aspiration</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 1/semaine et dès empoussièrement apparent</li></ul>

Tableau 2 : « Conditions de nettoyage pouvant être préconisées dans différentes parties de l'automate » (12)

Médicaments concernés : La PDA ne pourra être effectuée que pour les formes solides sèches. Le pharmacien devra privilégier les spécialités pharmaceutiques conditionnées en vrac ou en BUD, ou dans la mesure du possible, conserver le conditionnement primaire de la spécialité pharmaceutique. Il devra s'assurer de la faisabilité de la PDA pour chaque médicament en fonction du RCP et de l'objectif thérapeutique poursuivi. Les médicaments ne pouvant pas faire l'objet d'une PDA sont :

- Les médicaments présentant des conditions particulières de conservation : sensibles à la lumière, l'air, l'humidité (comprimés effervescents, orodispersibles, dispersibles), à conserver au réfrigérateur
- Les médicaments à prescription conditionnelles (« à la demande » ou en « si besoin »)
- Les médicaments avec des conditions particulières de manipulation
- Les médicaments avec des règles strictes d'administration (biphosphonates)
- Les médicaments nécessitant une adaptation posologique régulière (AVK) ou un suivi particulier (clozapine)
- Les stupéfiants
- Les antibiotiques en traitement aigu

## **B- Méthode**

Transmission et analyse de l'ordonnance : La transmission de l'ordonnance se fera soit directement soit de façon informatisée. La confidentialité des données devra être assurée. Après analyse et validation de l'ordonnance le pharmacien procède à l'analyse de la PDA dans le contexte particulier du patient : faisabilité de la PDA, analyse de la balance bénéfique/risque en fonction de l'objectif thérapeutique attendu, vérification et élaboration du plan de prise, en concertation avec le médecin prescripteur. Le pharmacien doit refuser la délivrance sous forme de PDA s'il considère qu'elle n'est pas exécutable pour des raisons techniques, médicales ou en cas d'opposition du patient. Auquel cas, cette décision sera notifiée au médecin prescripteur.

Préparation des piluliers : Elle ne peut avoir lieu qu'après validation de la délivrance par le pharmacien. Le pharmacien organise les différentes étapes de préparation via des procédures écrites. Avant de procéder à l'étape de préparation, une vérification de la concordance entre le médicament (nom, dosage, date de

péremption, posologie) et le patient doit être effectuée. L'opérateur rassemble sur le plan de travail tous les éléments nécessaires à la PDA. La PDA sera réalisée pour un seul patient à la fois en une seule fois. Pendant l'opération de préparation, le préparatoire et le personnel réalisant la PDA seront réservés à cette activité. La durée maximale délivrable sous forme de PDA est de sept jours, 28 jours si le conditionnement primaire est conservé.

Etiquetage et contrôle : Le pharmacien établira pour chaque préparation une fiche de travail précisant le numéro d'ordre et la date de la préparation, le code du pharmacien responsable et de l'opérateur, le nom du prescripteur et du patient, le numéro de la facture, la date de la prescription, la date de début et de fin de prise du pilulier préparé, le nom de la forme galénique, le dosage et le nombre d'unités par prise de la spécialité, le nombre d'unités restant pour chaque spécialité à l'issue de la préparation et le numéro de lot de chaque spécialité. Le conditionnement final remis au patient devra quant à lui comporter de façon claire, lisible et indélébile : l'identification du patient, du prescripteur, de la pharmacie et de la spécialité (dénomination, dosage, quantité, caractères organoleptiques) ; le numéro d'ordre, la date et l'heure de la préparation ; une DLU (les piluliers préparés après déconditionnement devront être utilisés dans un délai maximal de dix jours), et le moment de prise (date, heure, modalités). Tout au long de la chaîne de production chaque dose devra être tracée. Des contrôles seront également effectués à chaque étape critique ainsi qu'un système de double contrôle. La libération des doses ne sera effectuée qu'après contrôle effectif du pharmacien responsable. (12) (57) (55) (56)

## **Section VI : Livraison des piluliers**

La livraison et le transport des piluliers doit se faire dans des contenants suffisamment solides et sécurisés protégeant les piluliers de toute altération due à l'acheminement. Le pharmacien doit garantir que les conditions de transport du médicament respectent le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de chaque spécialité, notamment en matière de conservation. Des règles de traçabilité et de confidentialité devront également être respectées, les médicaments devront être livrés sous paquets scellés avec toutes les informations nécessaires à l'identification du patient, du traitement et au bon usage des médicaments. Un paquet scellé est d'après l'article R.5125-47 « tout paquet opaque au nom d'un seul patient dont la fermeture est telle que le destinataire puisse s'assurer qu'il n'a pas pu être ouvert par un tiers. » (10)

## CONCLUSION

La PDA à l'officine est une pratique en développement. Bien que ne concernant pour l'instant majoritairement que des patients résidants en EHPAD, il convient d'anticiper une pratique à plus grande échelle. Selon un sondage IFOP de 2013, 84% des patients sont plutôt favorables à la PDA en pharmacie. D'autres structures tels que les établissements médico-sociaux ou foyer logements pour personnes handicapés pourraient également en bénéficier.

L'expérience de la PDA en EHPAD doit permettre d'anticiper les problématiques liées à celle-ci afin de garantir une PDA sécurisée et maîtrisée. La PDA réalisée par le pharmacien d'officine soulève des problématiques juridiques, sanitaires, économiques et déontologiques. Dans l'attente d'une réglementation de la pratique, la profession s'organise par l'intermédiaire de recommandations, de guides, ou de procédures. Même si l'ensemble de la profession et des instances publiques semblent s'orienter vers un encadrement et une reconnaissance de la PDA par les pharmaciens d'officine les textes officiels règlementant la pratique sont toujours en attente.

Toutes les études ainsi que l'expérience de la PDA en milieu hospitalier ou à l'étranger montrent une amélioration de la prise en charge médicamenteuse lorsque cela est réalisée par du personnel pharmaceutique. La non reconnaissance légale de la PDA réalisée par les pharmaciens d'officines n'aurait pour conséquence que de déplacer le problème, en confiant cette tâche à du personnel non pharmaceutique. Les interrogations soulevées par la PDA à l'officine découlent d'un haut niveau d'exigence quand celle-ci est réalisée par les pharmacies d'officine, de par leurs compétences. Les blocages dans la reconnaissance de cette pratique sembleraient plus dus à la persistance d'incertitudes juridiques sur le partage des responsabilités. En effet, les problématiques liés à la PDA impliquent différents acteurs du système de santé : les pharmaciens, les infirmier(e), les médecins, l'industrie pharmaceutique et l'Etat. Il convient de les rassembler autour d'un objectif commun : l'amélioration de la prise en charge médicamenteuse du patient. Celle-ci passera par une approche pluridisciplinaire où le pharmacien d'officine a pleinement son rôle à jouer en tant qu'acteur de santé de proximité et spécialiste du médicament. Parallèlement à une médecine de plus en plus personnalisée, l'officine s'oriente également vers des services de santé personnalisés en fonction des besoins de santé de chacun. Ces services prennent toute leur place dans le cadre des nouvelles missions du pharmacien, et de la modification du mode de rémunération. La PDA apporte une

réponse personnalisée a un besoin de santé en permettant de répondre à un problème d'observance ou de risque iatrogène. Elle ne doit pas être considérée comme un acte purement technique mais comme une démarche intellectuelle de prise en charge médicamenteuse du patient. Elle entre donc pleinement dans le rôle du pharmacien d'officine et est largement pratiquée dans la majorité des pays européens où des laboratoires spécialisés permettent de réaliser une PDA de qualité.



## Bibliographie

- 1- Vandendriessche M., Panorama de la PDA, Le Moniteur des pharmacies, 2015
- 2- Gaudillière J.P., L'industrialisation du médicament : une histoire de pratiques entre sciences, techniques, droit et médecine, Essay Review, 2007, Gesnerus 64 93 – 108
- 3- Cassier M., Brevets pharmaceutiques et santé publique en France : opposition et dispositifs spécifiques d'appropriation des médicaments entre 1791 et 2004, Entreprises et histoire, 2004, n°36 p. 29 – 47
- 4- Grenier M., Rôle du pharmacien d'officine lors de la dispensation des médicaments dans un EHPAD, 132p., Th : Pharma. : Grenoble : 2012
- 5- Hecquet A., Le nécessaire recentrage de l'officinal sur sa mission sanitaire, 129p., Th : Pharma. : Lille 2 : 2012
- 6- Journée du bon usage du médicament, 2018, Discours d'Agnès Buzyn
- 7- Dabrowski L., La préparation des doses à administrer (PDA) : de la théorie à la pratique, 154p., Th : Pharma. : Lorraine : 2013
- 8- Verger P., La politique du médicament en EHPAD, 2013, 125p.
- 9- Bras P.L, Kiour A., Maquart B., Morin A., Pharmacies d'officine : rémunération, missions, réseau, 2011, 208p.
- 10- Fournival J.L., Livre blanc de l'UNPF pour une PDA maîtrisée et sécurisée en EHPAD, 2015, 49p.
- 11- Grégoire B., Préparation des doses à administrer en EHPAD : Etat des lieux d'une pratique à controverse, 55p.
- 12- Ramdani A., Guide pour la PDA en EHPAD et autres établissements médico-sociaux, ARS PACA, 2017, 27p.
- 13- Blochet C., Convention EHPAD-Officine le management pharmaceutique des traitements médicamenteux, Medissimo, 2015, 17p.
- 14- Wilcke C., La place du pharmacien d'officine en EHPAD : retours d'expérience en Lorraine et proposition de guide du pharmacien référent, URPS Pharmaciens Lorraine, 2013, 34p.
- 15- Entreprise Medissimo [internet]. [cité 5 janv. 2018]. Disponible sur <https://www.medissimo.fr/>
- 16- Vandendriessche M., Un kit de lancement de la PDA au comptoir, Le moniteur des pharmacies, 2016, cahier n° 3125, p.41
- 17- Rivoal Y., La PDA en ambulatoire démarre lentement, Pharmacien manager 2016, n° 155 p.12
- 18- Automate, des PDA en masse, pharmacien manager, 2013, n° 128
- 19- Alpha A.A., robot spécial PDA, pharmacien manager n°113, 2011, p.32

- 20- Remili H., Equiper l'officine fluidifier et sécuriser la chaîne de la PDA, 2015, Le quotidien du pharmacien
- 21- Logiciel la PDA facile, 2013, pharmacien manager n°129, p.33
- 22- Ordre national des pharmaciens, Recommandations pour l'aménagement des locaux de l'officine, 27p
- 23- Carreras F., Etablissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes EHPAD, 8p.
- 24- Service juridique Association pharmaceutique belge, Préparation de médication individuelle, 2012, 15p.
- 25- Moruzzi P., La délivrance du médicament au Québec comparaison avec la France, 157p., Th : Pharm. : Nancy 1 : 2004
- 26- Régie de l'assurance maladie du Québec, Manuel des pharmaciens n°260, 2016, 219p.
- 27- NHS Medway clinical commissing group, Guidance of the use of multi-compartment compliance aids and issuing of 7 day prescriptions, 2017, 9p.
- 28- L'impact du conditionnement des spécialités pharmaceutiques, Les vigilances sanitaires et maîtrise du risque infectieux, chap. 3/7
- 29- Code de la santé publique, article R. 5121-138, [internet]. [cité 26 janv. 2018]. Disponible sur <https://www.legifrance.gouv.fr/>
- 30- Les entreprises du médicament, pourquoi le conditionnement est-il si important pour le patient ?, [internet]. [cité 2 fév. 2018]. Disponible sur <https://www.leem.org/media/pourquoi-le-conditionnement-des-medicaments-est-il-si-important-pour-le-patient>
- 31- WHO, Assurance de la qualité des produits pharmaceutiques – Recueil de directives et autres documents – volume 1, [internet]. [cité 2 fév. 2018]. Disponible sur <http://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Jh1814f/3.3.4.html>
- 32- Lagrange F., Déconditionnement et stabilité des formes orales sèches solides : état des connaissances, 2010, Annales pharmaceutiques françaises volume 68 issue 6, p. 332-358
- 33- Victoria K. Llewelyn et al., Stability of sodium valproate tablets repackaged into dose administration aids, Journal of pharmacy and pharmacology, 2010, 62 : 838-843
- 34- Church C. Smith J., How stable are medicines moved from original packs into compliance aids ?, The pharmaceutical journal, 2006, vol. 276 p.75
- 35- Pinterfields general hospital pharmacy department, Stability of drugs in compliance aid, 2006
- 36- Donyai P., Quality of medicines stored together in multi-compartment compliance aids, 2010, Journal of clinical pharmacy and therapeutics, 35, 533-543
- 37- Laschi A. Senhal N., Interaction contenant-contenu méthodologie, 2007, STP

- pharma pratiques, volume 17 n°3
- 38- ANSM, Codification et traçabilité des médicaments, [internet]. [cité 6 fév. 2018]. Disponible sur <http://ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Codification-et-tracabilite-des-medicaments>
  - 39- Begert L., Le conditionnement des médicaments : Un élément essentiel de protection des patients, Th : Pharma : Lorraine : 2015
  - 40- Ducommun R. et al., Risques d'erreurs par défaut d'identification des doses unitaires de médicaments, Le pharmacien hospitalier et clinicien, 2013, 48 108-116
  - 41- Blochet C., Suivi pharmaceutique des traitements préparés en secteur ambulatoire, système Medissimo de suivi sécurisé du médicament, 2008
  - 42- Grzunov F., Le pharmacien d'officine dans le dispositif PAERPA : expérimentation du pilulier électronique en Lorraine sur la communauté urbaine du grand Nancy, Th : Pharma : Lorraine : 2015
  - 43- OMS, L'observance des traitements prescrits pour les maladies chroniques pose problème dans le monde entier, communiqué de presse 2003, [internet]. [cité 25 janv. 2018]. Disponible sur <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2003/pr54/fr/>
  - 44- Yvon A. , La réponse du générique à la PDA, 2015
  - 45- OpinionWay, Avenir pharmacie 2017, 2017, [internet]. [cité 23 fév. 2018]. Disponible sur <http://avenir-pharmacie.com/avenir-pharmacie-2017/>
  - 46- Académie nationale de pharmacie, La préparation des doses à administrer- PDA : la nécessaire évolution des pratiques de dispensation du médicament, 2013, 47p.
  - 47- Conn et al., Packaging interventions to increase medication adherence : systematic review and meta-analysis, 2015, Curr Med Res Op 31(1) : 145-160
  - 48- Rouzaud F., Passer à la PDA automatisée... ou pas, 2017, pharmacien manager n°166 p.50
  - 49- Chlebowski A., La dispensation par PDA en officine : une solution adaptée au sujet âgé en EHPAD, Th : Phar : 2016 : Lille 2
  - 50- Chevalier H. Blochet C., Pilulier mono-médicament de 28 jours et consommation médicamenteuse chez 39 892 sujets âgés en EHPAD étude PREMS, 2012, Medissimo
  - 51- Tronel N. Rambaud R., Préparation des doses à administrer dans le cadre des EHPAD, 2013, LexisNexis Fasc 23-20
  - 52- Taboulet F., Organisation simplifiée des juridictions en France, cours PCEP1 faculté pharmacie de Toulouse
  - 53- Tribunal administratif de Bordeaux, jurisprudence jugement n°1503066 [internet]. [cité 18 mai 2018]. Disponible sur <http://jurista33.fr/dotclear/index.php/?post/2017/06/09/Qualit%C3%A9-pour-contracter>

- 54- Ordre national des pharmaciens, Guide PH6 dispensation des produits de santé, 2015, 108p
- 55- Ordre national des pharmaciens, Propositions de recommandations relatives à la préparation éventuelle des doses à administrer, 2004, bulletin de l'Ordre 383
- 56- Ordre national des pharmaciens, Procédure de préparations des doses à administrer en pharmacie d'officine, 2006
- 57- Ministère de la santé et des sports, Projet de décret relatif à la préparation des doses à administrer, 2009
- 58- Hallouard F., Le déconditionnement/ reconditionnement des spécialités pharmaceutiques en pharmacies : un acte illégal ? Annales pharmaceutiques Françaises, 2011, 69, 201-204
- 59- Megerlin F., Le droit du reconditionnement des médicaments au profit des patients : entre Charybde et Scylla, Médecine et droit, 2009, 17-23
- 60- Megerlin F., Système d'information et management du médicament en secteur ambulatoire, Journal d'économie Médicale, 2008, vol. 26 n°3, 111-126
- 61- Megerlin F., Traçabilité et coût des médicaments au sein des EHPAD en France étude TCMNU1-IDEPC, Journal d'économie médicale, 2006, vol. 24, n°7-8,387-402
- 62- Megerlin F., Le reconditionnement des spécialités pharmaceutiques en pilulier, question pratique, flou juridique, enjeux fondamentaux, 2003, Bulletin de l'Ordre 380

## **LA PREPARATION DES DOSES A ADMINISTRER : UNE MISSION DU PHARMACIEN D'OFFICINE ?**

### **RESUME**

La préparation des doses à administrer est une pratique en développement dans les pharmacies d'officine, liée principalement à une forte demande de la part des établissements pour personnes âgées dépendantes. La PDA consiste à répartir les médicaments d'un patient dans un pilulier en fonction du plan de prise. Elle permet d'améliorer l'observance, de diminuer l'iatrogénie médicamenteuse ainsi que de sécuriser le circuit du médicament en établissements médico-sociaux. Mais le déconditionnement et reconditionnement des spécialités pharmaceutiques engendre le problème de la qualité et de la traçabilité de la spécialité déconditionnée. Actuellement, aucun texte juridique n'encadre cette pratique qui soulève des problématiques juridiques, économiques et sanitaires.

## **THE PREPARATION OF THE DOSES TO BE ADMINISTERED: A MISSION FOR THE DISPENSARY PHARMACIST ?**

### **ABSTRACT**

The preparation of doses to be administered is a practice in development in pharmacies, mainly due to a high demand from institutions for dependent elderly people. PDA consists of distributing a patient's medication in a pillbox according to the dosage plan. It improves patient compliance, reduces medicine-related illness and secures the medication circuit in medico-social establishments. But the deconditioning and repackaging of pharmaceutical specialties leads to the problem of quality and traceability of the un-pack specialties. Currently, no legal text regulates this practice which raises legal, economic and health issues.

### **MOTS-CLES**

Préparation des doses à administrer, pilulier, EHPAD, déconditionnement, traçabilité, observance, iatrogénie

### **DISCIPLINE ADMINISTRATIVE**

Droit pharmaceutique

### **INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR :**

Université Paul Sabatier Toulouse III  
Faculté des sciences pharmaceutiques  
35, chemin des maraîchers  
31062 Toulouse Cedex 9

### **DIRECTEUR DE THESE**

Professeur Florence Taboulet