
TABLE DES MATIERES

LISTE DES TABLEAUX	20
LISTE DES FIGURES	21
LISTE DES ABREVIATIONS	23
LISTE DES ANNEXES	24
INTRODUCTION	25
PREMIERE PARTIE : LA DELIVRANCE A L'UNITE DES ANTIBIOTIQUES	26
I La consommation des antibiotiques en France et en Europe	27
I.1 La situation française	27
I.2 Le détail de cette consommation en France	29
I.2.1 Aspect quantitatif	29
I.2.2 Le plan qualitatif	30
I.3 La situation européenne	31
I.4 Les chiffres de l'année 2015	33
II. La surconsommation d'antibiotiques : les causes et conséquences pour la sécurité sanitaire	34
II.1 Les causes	34
II.1.1 Les prescriptions non justifiées	34
II.1.2 Les demandes spontanées et les mésusages	35
II.2 La conséquence principale : l'antibiorésistance	37
II.2.1 Le principe de l'antibiorésistance et ses facteurs favorisants	37
II.2.1.1 Qu'est-ce que l'antibiorésistance ?	37
II.2.1.2 Quels sont les facteurs entraînant l'antibiorésistance ?	38
II.2.2 L'antibiorésistance en France et en Europe	39
III. Les plans d'actions et politiques pour le bon usage des antibiotiques	43
III.1 Le plan national 2011-2016 d'alerte sur les antibiotiques	43
III.2 Les plans internationaux	45
IV. La délivrance unitaire des antibiotiques	48
IV.1 La mise en place de l'expérimentation	48
IV.1.1 Le cadre législatif	48
IV.1.2 Les pharmacies prenant part à l'expérimentation	52
IV.1.3 La rémunération des officines participantes et le prix de vente des médicaments	53
IV.2 Le fonctionnement au sein des pharmacies d'officine	54
IV.2.1 L'inclusion du patient à l'expérimentation	54
IV.2.2 La délivrance unitaire pas à pas	57
IV.3 Les premiers retours de l'expérimentation	59

IV.3.1 Le ressenti des équipes officinales	59
IV.3.2 L'accueil chez les patients	60
IV.3.3 Discussion autour de l'expérimentation	64
 DEUXIEME PARTIE : IATROGENIE EN FRANCE ET ATTENTES DES PATIENTS	66
 I Les intérêts et les limites d'une dispensation repensée	67
I.1 La iatrogénie médicamenteuse	67
I.1.1 Les types de iatrogénies	67
I.1.2 La iatrogénie médicamenteuse en France	68
I.1.3 La symptomatologie des accidents médicamenteux	69
I.2 Premier exemple : les anti vitamine K	70
I.2.1 Les médicaments AVK	70
I.2.2 Mécanisme d'action et pharmacologie des AVK	71
I.2.3 Le risque hémorragique	73
I.3 : Deuxième exemple : le zolpidem	75
I.3.1 La molécule	75
I.3.2 Mécanisme d'action et pharmacologie du Zolpidem	76
I.2.3 Effets indésirables du zolpidem	78
I.2.4 Utilisation détournée et addiction au zolpidem	79
I.2.5 Les solutions apportées	80
 II. Questionnaire auprès des patients	81
 TROISIEME PARTIE : DISPENSER AUTREMENT : QUELS SONT LES MOYENS MIS A DISPOSITION DES OFFICINES ?	88
 I. Définition de la PDA	89
 II Le cadre juridique français	90
II.1 La PDA pour les EHPAD	90
II.2 La PDA pour le patient à domicile	91
 III. Les différents modes de délivrance unitaire	93
III.1 Les méthodes manuelles	93
III.1.1 Les piluliers classiques	93
III.1.2 Les piluliers à usage unique	94
III.2 Les méthodes semi-automatiques	96
III.3 Les méthodes automatiques	98
III.4 Une solution pour chaque pharmacie	105
 IV. Les méthodes utilisées à l'étranger	106
IV.1 Le modèle Anglais, Américain et Canadien	106
IV.2 One Dose Pharma	107
 QUATRIEME PARTIE : DISCUSSION	110
 I. La délivrance à l'unité des antibiotiques : quel réel impact ?	111
I.1 Les avantages de la délivrance unitaire	111

I.1.1 Valoriser le rôle du pharmacien et la place de l'officine dans le parcours de soin.	111
I.1.2 Vers une amélioration de l'observance et une diminution de l'automédication ?	112
I.2 Les limites de la délivrance à l'unité des antibiotiques	113
I.2.1 Le conditionnement des antibiotiques	113
I.2.2 Quelles économies pour la Sécurité Sociale ?	114
I.3 Qu'attendre de la délivrance à l'unité ?	115
II. La PDA, nouvelle mission du pharmacien ?	116
II.1 Les faiblesses de la PDA	116
II.1.1 Un cadre juridique flou	116
II.1.2 La restriction aux formes sèches et celles imposées par le volume des alvéoles	116
II.1.3 Un acte chronophage non rémunéré	117
II.2 Les bénéfices potentiels de la PDA	119
II.2.1 Une amélioration de l'observance chez les populations ciblées	119
II.2.2 Répondre à l'attente des patients et ancrer le rôle du pharmacien dans le suivi de leur traitement	120
II.3 La PDA pour le patient à domicile : une mission d'avenir pour le pharmacien ?	121
CONCLUSION	122
ANNEXES	123
BIBLIOGRAPHIE ET SITOGRAPHIE	136
Bibliographie	136
Sitographie	139
SERMENT DE GALIEN	144

LISTE DES TABLEAUX

<i>Tableau 1 : Consommation d'antibiotiques en DDJ/1000H/J en Europe entre 2000 et 2013 (ANSM, 2014)</i>	31
<i>Tableau 2 : Principaux mécanismes de résistances bactériennes en fonction des différentes classes d'antibiotiques (CNIT et ECN Pilly, 2014)</i>	38
<i>Tableau 4 : Rémunération des pharmacies d'officine témoins (Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes, 2014)</i>	53
<i>Tableau 5 : Avis du personnel sur la délivrance d'antibiotiques à l'unité (ARS, 2015)</i>	59
<i>Tableau 6 : Estimation du temps de vente à l'unité par rapport à une vente traditionnelle (ARS, 2015)</i>	60
<i>Tableau 7 : Nombre de reliquats à la fin du traitement (ARS, 2015)</i>	62
<i>Tableau 8 : Taux de non observance obtenus grâce à l'échelle de Morisky (ARS, 2015)</i>	63

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Evolution de la consommation des antibiotiques en France entre 2000 et 2013 (ANSM, 2014)	28
Figure 2 : Variations de la consommation d'antibiotiques selon les tranches d'âge (Afssaps, 2011)	29
Figure 3 : Répartition des prescriptions d'antibiotiques dans les cystites selon le sexe en 2013 (ANSM, 2014)	30
Figure 4 : Part des différentes classes d'antibiotiques dans la consommation de ville (ANSM, 2014)	30
Figure 5 : Consommation d'antibiotiques en DDJ/1000H/J en Europe en 2013 (ECDC, 2014)	32
Figure 6 : Répartition des prescriptions d'antibiotiques par diagnostic, en France, en 2010 (Afssaps, 2010)	34
<hr/>	
Figure 7 : Répartition des motifs évoqués par les patients pour justifier le recours à l'automédication antibiotiques (Valentin F., 2012)	36
Figure 8 : Pourcentage de SARM isolés d'infections invasives en Europe en 2002 (ECDC, 2013)	40
Figure 9 : Pourcentage de SARM isolés d'infections invasives en Europe en 2013 (ECDC, 2013)	40
Figure 10 : Pourcentage de E.coli résistants aux C3G en Europe en 2002 (ECDC, 2013)	41
Figure 11 : Pourcentage de E.coli résistants aux C3G en Europe en 2013 (ECDC, 2013)	41
Figure 12 : Répartition estimée des décès dus à l'antibiorésistance en 2050 (O'Neill J., 2014)	42
Figure 13 : Axes stratégiques du plan national 2011-2016 d'alerte sur les antibiotiques (Ministère chargé de la santé, 2011)	44
Figure 14 : La consommation d'antibiotiques par région en France (ANSM, 2013)	51
Figure 15 : Représentation de la densité médicale en France, par département (Rault J-F., Le Breton-Lerouville G., 2014)	51
Figure 16 : Mémo de l'Inserm présentant les différentes étapes d'inclusion ou d'exclusion d'un patient (Inserm, 2014)	56
Figure 17 : Nombre de déconditionnements nécessaires lors de l'expérimentation (ARS, 2015)	61
Figure 18 : Présentation des différents AVK disponibles en France (Omedit, 2015)	70
Figure 19 : Mécanisme d'action simplifié de la vitamine K (Benusiglio J., Desmeules P. et al. 2007)	72
Figure 20 : Nouvelle présentation du Préviscan® (Forum santé pharmacie, 2015)	73
Figure 21 : Présentation du Stilnox® (Altercode, 2012)	75
Figure 22 : Structure chimique des benzodiazépines et du zolpidem	76
Figure 23 : Structure générale des récepteurs GABAa	77
Figure 24 : Répartition des participants au questionnaire en fonction de leur âge	82
Figure 25 : Appréciation de la connaissance ou non de l'expérimentation de délivrance unitaire des antibiotiques	82
Figure 26 : Evaluation de l'automédication chez les répondants	83
Figure 27 : Evaluation du nombre de médicaments jetés par les patients	83
Figure 28 : Raisons évoquées lors d'un jet de médicaments	84
Figure 29 : Avis des patients sur la généralisation partielle ou totale d'une délivrance unitaire	85
Figure 30 : Appréciation d'une utilité personnelle ou non par les patients répondants	86
Figure 31 : Exemple de pilulier classique, ici Pilbox classic (Pilbox, 2016)	93
Figure 32 : Exemple de semainier à usage unique, ici le Medipac proposé par la société Medissimo (Medissimo, 2016)	94
Figure 33 : Semi-automate de PDA, le Medical Dispenser, par MDose (Multiroir, 2016)	97
Figure 34 : Pilulier produit grâce au Medical Dispenser (Multiroir, 2016)	97
Figure 35 : Exemple type de robot PDA et présentation de ses différentes parties (MLS Technologies, 2016)	98

<i>Figure 36 : Vue de dessus (gauche) et de côté (droite) d'un canister (photo prise dans une pharmacie de Normandie)</i>	99
<i>Figure 37 : Magasin à cassettes ouvert (photo prise dans une pharmacie de Normandie)</i>	100
<i>Figure 38 : Plateau à remplissage manuel vide (photo prise dans une pharmacie de Normandie)</i>	101
<i>Figure 39 : Dispositif d'ensachage de l'automate (photo prise dans une pharmacie de Normandie)</i>	102
<i>Figure 40 : Sachet type produit par un automate PDA (PDA conseil, 2016)</i>	103
<i>Figure 41 : Boîte distributrice de sachet de PDA (Le pilulier, 2016)</i>	104
<i>Figure 42 : Exemple de machine à déblistérer (photo prise dans une pharmacie de Normandie)</i>	105
<i>Figure 43 : Présentation de médicament délivré aux Etats-Unis (Consumer reports, 2011)</i>	107
<i>Figure 44 : Présentation générale des sachets unitaires Onedose Pharma (Onedose Pharma, 2016)</i>	108
<i>Figure 45 : Détail des informations présentées sur un sachet Onedose Pharma (Onedose Pharma, 2016)</i>	108

LISTE DES ABREVIATIONS

AIS	Acte Infirmier de Soins
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARS	Agence Régionale de Santé
AVK	Anti-Vitamine K
CEIP	Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance
CRIP	Cercle de Réflexion de l'Industrie Pharmaceutique
CSP	Code de la Santé Publique
DDJ/1000H/J	Doses Définies Journalières pour 1000 Habitants et par Jour
EBLSE	EntéroBactéries Sécrétrices de bêta-Lactamases à Spectre Etendu
EHPAD	Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes
EMIR	Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risque
ENEIS	Enquête Nationale sur les Evénements Indésirables liés aux Soins
GABA	Acide Gamma Amino-Butyrique
HAS	Haute Autorité de Santé
HPST	Hôpital Patient Santé Territoire
IDEL	Infirmière Diplômée d'Etat Libérale
INR	International Normalized Ratio
INSERM	Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale
MMAS	Morisky Medication Adherence Scale
NGAP	Nomenclature Générale des Actes Professionnels
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PAAIR	Prescription Ambulatoire des Antibiotiques dans les Infections Respiratoires
PACA	Provence-Alpes-Côte d'Azur
PDA	Préparation des Doses à Administrer
PUI	Pharmacie à Usage Intérieur
RAMQ	Régie de l'Assurance Maladie du Québec
SARM	Staphylococcus Aureus Résistant à la Méthicilline
SFDRMG	Société Française de Documentation et de Recherche en Médecine Générale
UNESCO	United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization
UNPF	Union Nationale des Pharmacies en France
USPO	Union des Syndicats des Pharmaciens d'Officine
URPS	Union Régionale des Professionnels de Santé
VKORC	Vitamin K épOxide Reductase Complex
WAAAR	World Alliance Against Antibiotic Resistance

LISTE DES ANNEXES

<i>Annexe 1 : Décret n°2014-1047 du 15 septembre 2014</i>	123
<i>Annexe 2 : Arrêté du 15 Septembre 2014</i>	126
<i>Annexe 3 : Propriétés des antibiotiques concernés par l'expérimentation de délivrance unitaire</i>	127
<i>Annexe 4 : Questionnaire réalisé auprès des patients</i>	130
<i>Annexe 5 : Exemple de convention EHPAD-Officine</i>	132
<i>Annexe 6 : Les différents automates à PDA présents sur le marché</i>	135

INTRODUCTION

Les missions d'un pharmacien d'officine sont nombreuses, s'assurer de la bonne compréhension du traitement par le patient, garantir un bon accès aux soins et aux médicaments, proposer conseils et suivis pharmaceutiques, en sont quelques exemples.

Mais un des rôles principaux est d'assurer la dispensation et le bon usage du médicament. A l'heure où certains professionnels sont inquiets quant à l'avenir de l'officine, une question se pose : pouvons-nous ou pourrions-nous dans un avenir proche améliorer la dispensation des médicaments ainsi que l'observance et renforcer leur bon usage ?

Pour tenter d'apporter des réponses à ces questions je me suis intéressé à deux pratiques bien distinctes qui, si elles étaient mises en place au sein des pharmacies françaises, pourraient potentiellement renforcer notre rôle de professionnel de santé et notre place dans le parcours de soin des patients. Nous nous pencherons également sur les limites de ces méthodes, et pour ce faire, ce travail sera divisé en quatre parties :

Dans un premier temps nous allons aborder la délivrance à l'unité des médicaments, par le prisme d'une expérimentation portant sur cette méthode pour certains antibiotiques, menée dans des officines test en France.

Ensuite nous ferons un rapide tour d'horizon de la iatrogénie en France, en ne se limitant plus qu'aux seuls antibiotiques. Dans ce cadre j'ai établi un questionnaire simple et rapide auquel les patients ont répondu au comptoir de l'officine fin de mesurer leur demande pour une nouvelle optique de dispensation.

Puis nous étudierons la possibilité pour les pharmaciens de réaliser pour leurs patients des piluliers, en détaillant les différentes options disponibles, leurs avantages et leurs inconvénients.

Enfin dans la dernière partie de ce travail nous discuterons de l'intérêt réel et des limites des pratiques abordées auparavant.

PREMIERE PARTIE : LA DELIVRANCE A L'UNITE DES ANTIBIOTIQUES

En Septembre 2014 Marisol Touraine, Ministre de la santé, a lancé à titre expérimental la délivrance d'antibiotiques à l'unité en France (Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes, 2014). Cette expérimentation s'étale sur une période de trois ans et poursuit trois objectifs principaux :

- Favoriser le bon usage des antibiotiques
- Lutter contre l'antibiorésistance
- Rendre les traitements par antibiotiques moins coûteux pour la collectivité, en évitant le gaspillage

Avant de détailler cette expérimentation et de développer les premiers retours des pharmacies expérimentatrices, nous allons tout d'abord dresser un rapide bilan de l'antibiothérapie en France, et nous intéresser aux problématiques soulevées ainsi qu'aux plans mis en place pour les résoudre.

I LA CONSOMMATION DES ANTIBIOTIQUES EN FRANCE ET EN EUROPE

I.1 LA SITUATION FRANÇAISE

Tout d'abord il convient de s'intéresser à la consommation sur un plan quantitatif. En effet, l'expérimentation vise notamment à limiter la consommation excessive d'antibiotiques, objectif important pour l'assurance maladie comme le montrent les nombreuses campagnes allant dans ce sens, depuis 2002 notamment avec le très célèbre : « les antibiotiques, c'est pas automatique ».

Améliorer cette consommation a plusieurs objectifs :

- S'assurer du bon usage des antibiotiques
- Limiter la survenue de résistances bactériennes
- Limiter le coût de prise en charge par l'assurance maladie

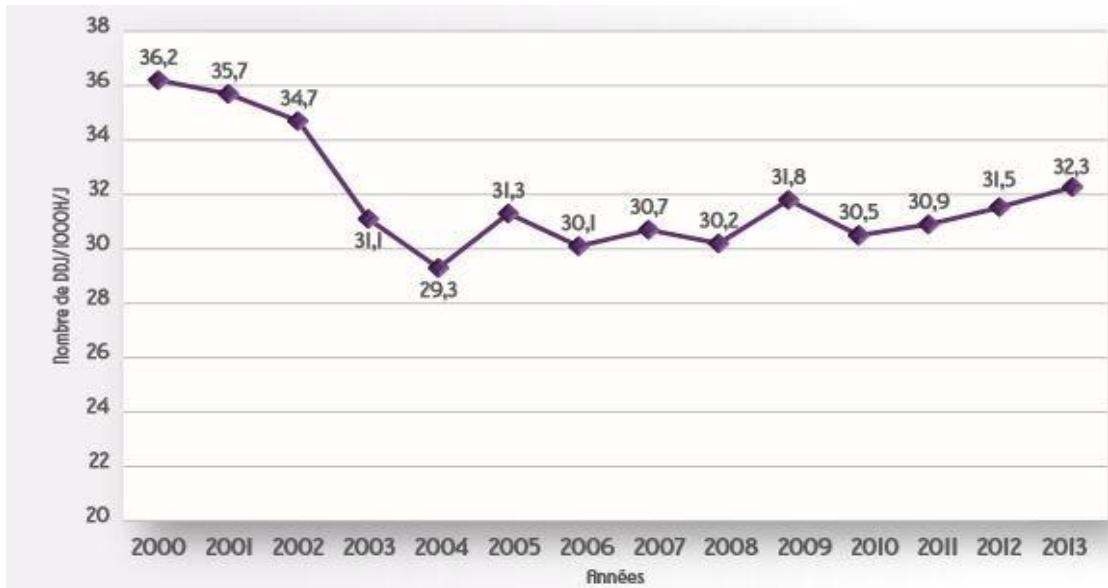


Figure 1 : Evolution de la consommation des antibiotiques en France entre 2000 et 2013
(ANSM, 2014)

Ce graphique met en évidence une diminution de 10.7% de la consommation des antibiotiques entre 2000 et 2013. Cependant, en le regardant plus en détail on remarque plusieurs périodes :

- De 2000 à 2004 : une baisse continue
- De 2005 à 2009 : une évolution irrégulière mais néanmoins stable
- Depuis 2010 : une hausse continue

Comment expliquer ces variations ?

Il faut tout d'abord rappeler qu'à la fin des années 90, la France consommait énormément d'antibiotiques, plus de 37 Doses Définies Journalières pour 1000 Habitants et par Jour (DDJ/1000H/J). L'efficacité des premiers plans d'actions a été significative, en partie à cause de cette surconsommation, plus simple à faire baisser grâce à de nouvelles recommandations de prescription par exemple.

Dans un deuxième temps, entre 2005 et 2009, la situation tend vers un optimal, ce qui explique cette évolution en dents de scie. Un hiver pouvant être beaucoup plus épидémique que le précédent les prescriptions médicales, et donc la consommation d'antibiotiques, sont plus ou moins nombreuses d'une année sur l'autre.

Cependant on observe une nette hausse de la consommation depuis 2010 (+5.9% entre 2010 et 2013). Cette hausse est inquiétante et pose plusieurs questions :

- Les différents plans d'actions antibiotiques sont-ils toujours efficaces ou commencent-ils à être oubliés ?
- Quelle est la situation dans les autres pays Européens ?
- Que pouvons-nous mettre en place pour limiter cette hausse voire inverser la tendance ?

I.2 LE DETAIL DE CETTE CONSOMMATION EN FRANCE

I.2.1 ASPECT QUANTITATIF

En se penchant sur la prescription d'antibiotiques en France en fonction de l'âge des patients, plusieurs informations peuvent être dégagées :

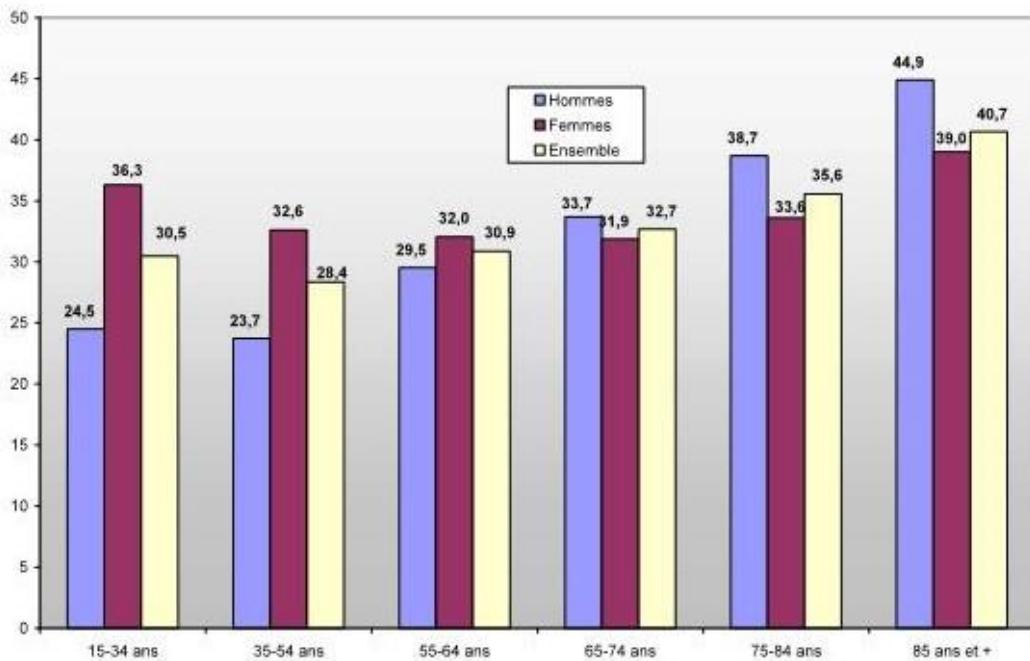


Figure 2 : Variations de la consommation d'antibiotiques selon les tranches d'âge (Afssaps, 2011)

(On notera que la tranche d'âge 0-15 ans n'est ici pas représentée, en effet les résultats sont exprimés en DDJ/1000H/J, ces doses sont des doses adultes, impossible à retransmettre pour les plus jeunes à qui sont prescrites des formes pédiatriques).

Premièrement on note une progression de la consommation d'antibiotiques avec l'augmentation de l'âge. Cela s'explique notamment par la fragilité des personnes plus âgées, à qui l'on va prescrire de manière plus rapide des antibiotiques en cas d'infections bactériennes, afin d'éviter au maximum les complications.

Ensuite on remarque une consommation féminine plus importante, catégorie de population beaucoup plus fréquemment touchée par les infections urinaires, comme le montre le graphique suivant :

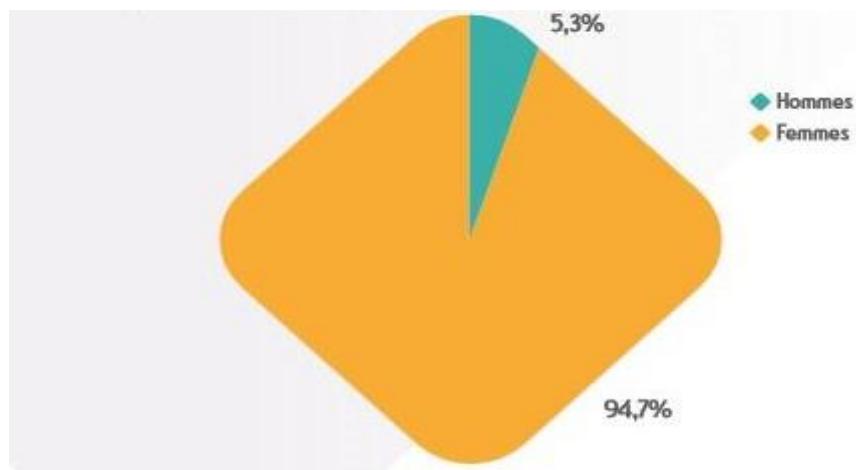


Figure 3 : Répartition des prescriptions d'antibiotiques dans les cystites selon le sexe en 2013 (ANSM, 2014)

Après ce bref résumé de la consommation d'antibiotiques sur le plan quantitatif, il est intéressant pour la suite de notre raisonnement de nous pencher sur les familles d'antibiotiques utilisées.

I.2.2 LE PLAN QUALITATIF

En effet, toutes les classes d'antibiotiques ne présentent pas les mêmes risques d'effets indésirables, ou encore de développement de résistances. Nous reviendrons plus bas en détail sur le mécanisme de résistance bactérienne mais avant cela étudions le graphique suivant :

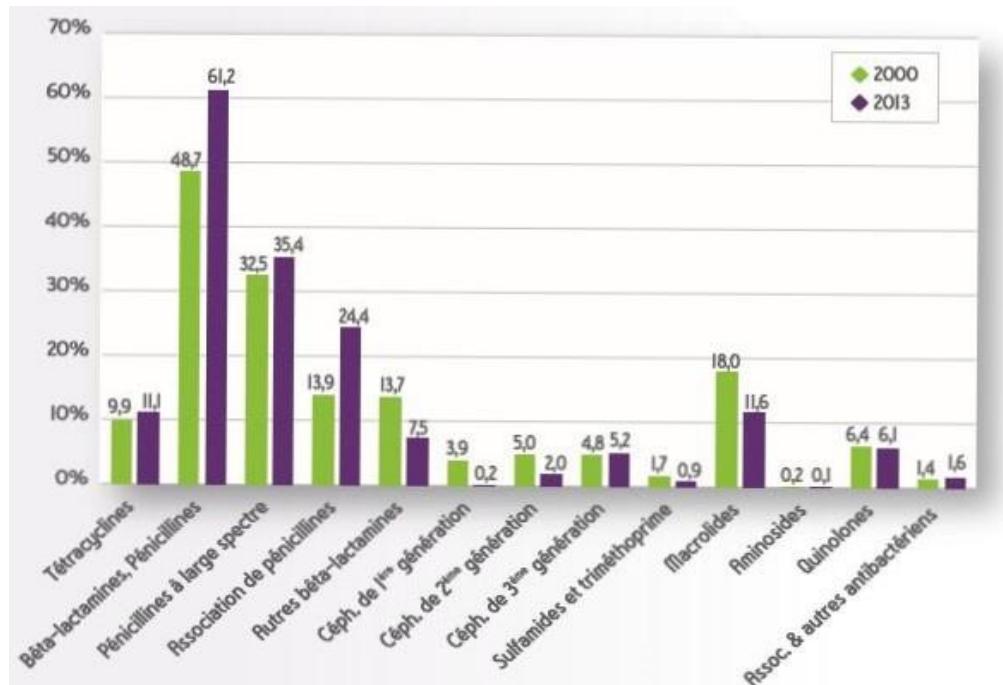


Figure 4 : Part des différentes classes d'antibiotiques dans la consommation de ville (ANSM, 2014)

Deux points sont intéressants à souligner dans le cadre de notre investigation :

- Ce qui apparaît tout d'abord, est la part importante des Pénicillines et Bêta Lactamines sur le marché, notamment par leur utilisation massive chez les enfants.
- Dans cette grande famille on note une très nette progression, de 13.9% à 24.4% entre 2000 et 2013, des associations de pénicillines. Or on sait maintenant que ces dernières, notamment l'amoxicilline + acide clavulanique sont génératrices de résistances bactériennes.

Nous avons donc dressé un rapide bilan de l'usage des antibiotiques en France. Avant de soulever les problématiques qui apparaissent ici, intéressons-nous à l'emploi qui en est fait dans les pays voisins.

I.3 LA SITUATION EUROPEENNE

Dans un premier temps regardons où se situe la France en termes de DDJ/1000H/J, unité de mesure la plus fiable concernant les traitements antibiotiques :

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Allemagne	13,6	12,8	12,7	13,9	13,0	14,6	13,6	14,5	14,5	14,9	14,9	14,5	14,9	14,9
Belgique	25,3	23,7	23,8	23,8	22,7	24,3	24,2	25,4	27,7	27,5	28,4	29,0	29,8	
Bulgarie	20,2	22,7	17,3	15,5	16,4	18,0	18,1	19,8	20,6	18,6	18,2	19,5	18,5	
Espagne	19,0	18,0	18,0	18,9	18,5	19,3	18,7	19,9	19,7	19,7	20,3	20,9	20,9	
France	33,4	33,0	32,0	28,9	27,1	28,9	27,9	28,6	28,0	29,6	28,2	28,7	29,7	30,1
Grèce	31,7	31,8	32,8	33,6	33,0	34,7	41,1	43,2	45,2	38,6	39,4	35,1	31,9	
Italie	24,0	25,5	24,3	25,6	24,8	26,2	26,7	27,6	28,5	28,7	27,4	27,6	27,6	
Pays-Bas	9,8	9,9	9,8	9,8	9,7	10,5	10,8	11,0	11,2	11,4	11,2	11,4	11,3	
Pologne	22,6	24,8	21,4	n.d.	19,1	19,6	n.d.	22,2	20,7	23,6	21,0	21,9	19,8	
République tchèque	n.d.	n.d.	13,9	16,7	15,8	17,3	15,9	16,8	17,4	18,4	17,9	18,5	17,5	
Royaume-Uni	14,3	14,8	14,8	15,1	15,0	15,4	15,3	16,5	17,0	17,3	18,6	18,8	20,1	
Suède	15,5	15,8	15,2	14,7	14,5	14,9	15,3	15,5	14,6	13,9	14,2	14,3	14,1	

Tableau 1 : Consommation d'antibiotiques en DDJ/1000H/J en Europe entre 2000 et 2013 (ANSM, 2014)

Ce tableau exprime l'évolution de la consommation d'antibiotiques au sein de l'Union Européenne au cours de ces dernières années, il en ressort que la France fait toujours partie des « mauvais élèves » et consomme plus que ses voisins.

Plus précisément, en 2012, la moyenne européenne de consommation d'antibiotiques était de 21.3 DDJ/1000H/J, là où nous étions à 29.7 DDJ/1000H/J. Soit un dépassement de la moyenne de près de 40%.

On remarque également que cette consommation reste stable dans de nombreux pays au fil des années, alors qu'en France celle-ci augmente, avec même une tendance à l'accélération. Nous aurions pu penser que cette augmentation globale, était en partie due au vieillissement de la population. Mais la France faisant ici office d'exception, cette réponse n'est pas la bonne : il y a bien une problématique française.

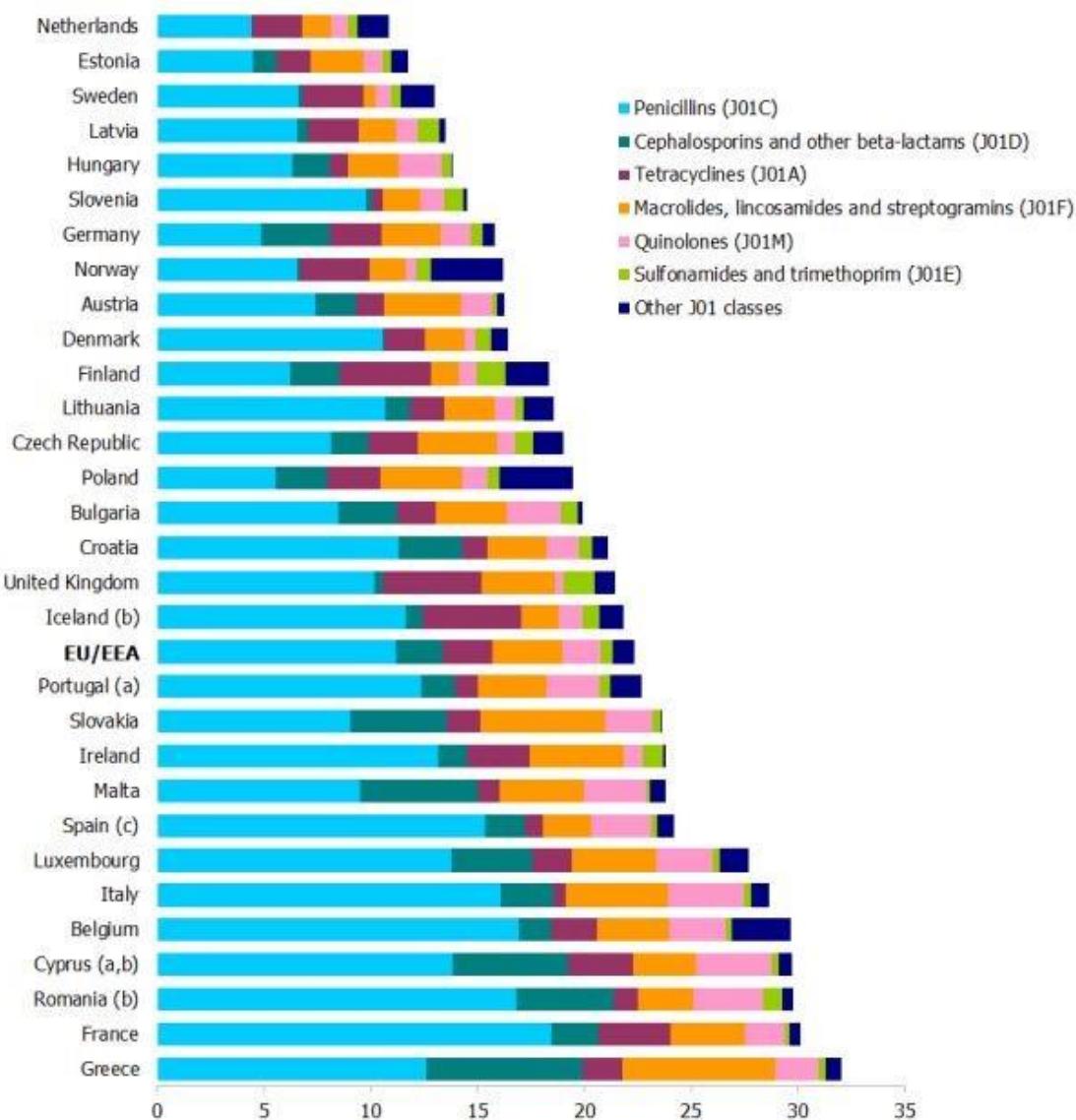


Figure 5 : Consommation d'antibiotiques en DDJ/1000H/J en Europe en 2013 (ECDC, 2014)

En revanche en ce qui concerne les classes d'antibiotiques utilisées, on remarque que dans la plupart des pays européens les pénicillines et bêta-lactamines (ici en bleu clair et en turquoise) sont également utilisées en majorité.

Pour résumer : en comparant la situation française avec celle des pays européens on constate une surconsommation nationale quantitativement parlant, alors qu'au niveau qualitatif les grandes familles sont prescrites à peu près dans les mêmes proportions dans toute l'Europe.

Cette photographie de l'antibiothérapie en France, volontairement rapide, permet d'introduire la suite de notre réflexion. Nous allons maintenant aborder les soucis qu'implique cette consommation d'antibiotiques, avant de retracer rapidement l'historique des différentes mesures mises en place depuis plusieurs années pour la réguler.

I.4 LES CHIFFRES DE L'ANNEE 2015

En Janvier 2017 l'ANSM a publié les chiffres de la consommation d'antibiotiques en France en 2015 (ANSM, 2017). Les tendances observées jusqu'alors semblent se confirmer : la consommation totale d'antibiotiques en France est bien repartie à la hausse depuis 2010.

En effet entre 2013 et 2015 on ne constate pas de baisse mais plutôt une stagnation (32.3 DDJ/1000H/J en 2013 versus 32.1 DDJ/1000H/J). Difficile de déterminer avec précision si cette stagnation est due à un manque d'efficacité des différents plans (voir ci-dessous) mis en place au niveau national ou bien à l'incidence élevée des pathologies hivernales en 2015.

Au niveau qualitatif la situation reste la même : les pénicillines et association de pénicillines restent majoritairement utilisées.

Par rapport à l'Europe la France se situe en 2015 à la 4^{ème} place des pays les plus consommateurs d'antibiotiques, derrière la Grèce, la Roumanie et Chypre. Mais cette amélioration apparente s'explique par une augmentation de la consommation de ces mêmes médicaments dans les pays concernés. La France reste en effet largement au-dessus de la moyenne Européenne, qui est en 2015 de 22,4 DDJ/1000H/J (ANSM, 2017).

On constate d'ailleurs que cette moyenne Européenne augmente (+1.1 DDJ/1000H/J) : c'est un fait inquiétant, peut-être explicable également par la forte incidence des pathologies hivernales en 2015. Il faudra attendre les chiffres des années suivantes pour le savoir, mais si ce n'est pas le cas il faudra que l'ensemble des états Européens appliquent des politiques nationales de réduction de l'usage des antibiotiques.

Sur la base de ces données actualisées, l'ANSM conclut à la nécessité d'agir à 2 niveaux pour maîtriser la consommation d'antibiotiques en France :

- Au niveau quantitatif, en diminuant la prescription d'antibiotiques.
- Au niveau qualitatif, en améliorant le bon usage de ces médicaments.

Cela se traduit par une prescription justifiée (éviter les prescriptions inutiles), conforme aux recommandations (respecter les antibiotiques de première intention notamment) et d'une durée juste (éviter les traitements de longue durée dans la mesure du possible).

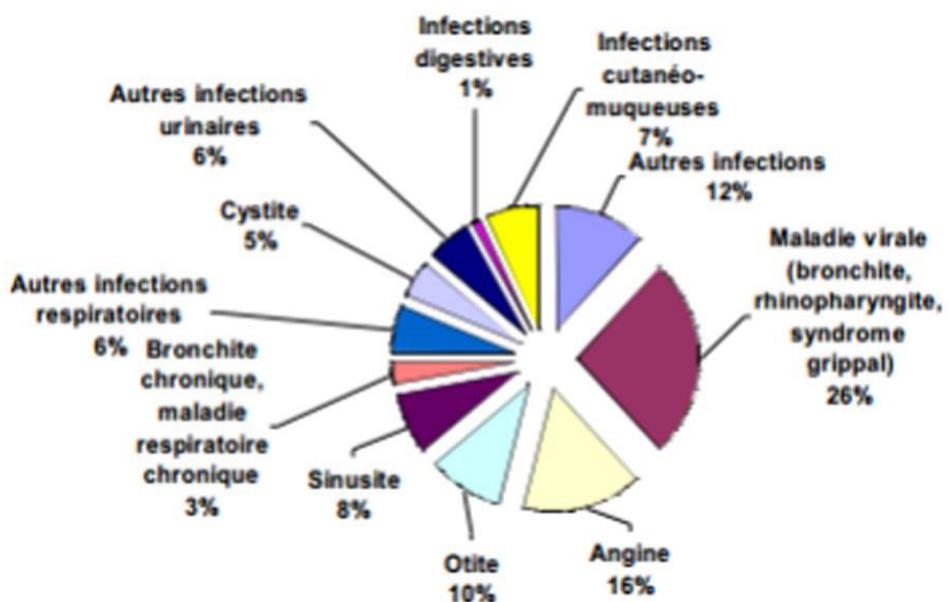
II. LA SURCONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES : LES CAUSES ET CONSEQUENCES POUR LA SECURITE SANITAIRE

II.1 LES CAUSES

II.1.1 LES PRESCRIPTIONS NON JUSTIFIEES

Les antibiotiques sont des médicaments dont l'utilité n'est plus à démontrer ; ils ont permis depuis le début du XXème siècle de traiter des pathologies jusqu'alors incurables. Cependant ce ne sont pas des produits miracles et ils sont totalement inutiles dans la prise en charge de nombreuses maladies courantes, notamment celles d'origine virales (comme les angines par exemple, virales le plus souvent) sur lesquelles ils n'ont aucune efficacité. En effet, les antibiotiques agissent uniquement sur les bactéries (CNIT et ECN Pilly, 2014).

La question de la fréquence à laquelle ils sont prescrits à tort se pose donc, et le graphique suivant permet d'apporter une réponse :



*Figure 6 : Répartition des prescriptions d'antibiotiques par diagnostic, en France, en 2010
(Afssaps, 2010)*

On voit ici, d'après des données datant de 2010 (les plus récentes à ce sujet) qu'un quart des antibiotiques sont prescrits dans la prise en charge de maladies virales, telles que la grippe ou la rhinopharyngite. Se trouvent aussi dans ces 26% de prescriptions non justifiées les cas d'angines virales.

En effet, en fonction de l'âge du patient, 50 à 90% des angines sont virales. Il existe pourtant un test simple et rapide permettant de différencier les angines bactériennes des angines virales, en détectant le Streptocoque A. Malheureusement ces tests ne sont pas utilisés par tous les médecins. Certains vont parfois prescrire des antibiotiques pour une angine sans être sûrs qu'elle soit origine bactérienne.

Il apparaît donc qu'en France, un antibiotique délivré sur quatre ne devrait pas l'être et va, dans le meilleur des cas, ne rien faire ou bien entraîner des effets indésirables auprès des patients (Afssaps, 2010).

II.1. 2 LES DEMANDES SPONTANÉES ET LES MESUSAGES

Il est important de prendre en compte que lors de consultations avec le médecin, certains patients vont demander d'eux-mêmes des antibiotiques, et il peut arriver que certains prescripteurs « craquent » sous la pression et prescrivent une antibiothérapie sans réel fondement.

Des études ayant pour but de diminuer ces prescriptions injustifiées ont été menées, notamment l'étude PAAIR (Prescription Ambulatoire d'Antibiotiques dans les Infections Respiratoires aigües) (Attali C. et al., 2002) qui met en lumière onze situations critiques pouvant mettre en difficulté le prescripteur :

1. Le patient souhaite des antibiotiques (pression professionnelle, familiale)
2. Le patient fait référence à des expériences passées
3. Le traitement est déjà commencé
4. Le patient se réfère à des épreuves personnelles ou familiales
5. La prescription n'est pas le principal problème de la consultation
6. Plusieurs médecins sont mis en concurrence
7. 2^{ème} ou 3^{ème} contact pour le même motif
8. Le patient paraît fatigué ou très fatigué
9. Le malade est perçu fragile, à risque
10. Le médecin doute de l'origine virale de la maladie
11. La conviction du médecin est forte et opposée aux recommandations.

Les mêmes arguments sont malheureusement fréquemment entendus au comptoir des officines. Notre rôle en tant que pharmacien est bien entendu, conjointement avec les prescripteurs, de préciser qu'une ordonnance ne présentant pas d'antibiothérapie n'est pas une mauvaise prescription comme certains patients peuvent le penser.

Lors de ces échanges certains patients affirment même avoir déjà commencé un traitement antibiotique d'eux-mêmes. Un travail de thèse en pharmacie (Valentin F., 2012), réalisé auprès de 1400 patients, révèle en effet que l'automédication sans avis médical est pratiquée par près d'un quart des personnes interrogées (24.8%). Sur cette population, la moitié utilise des antibiotiques dans le cadre de cette automédication.

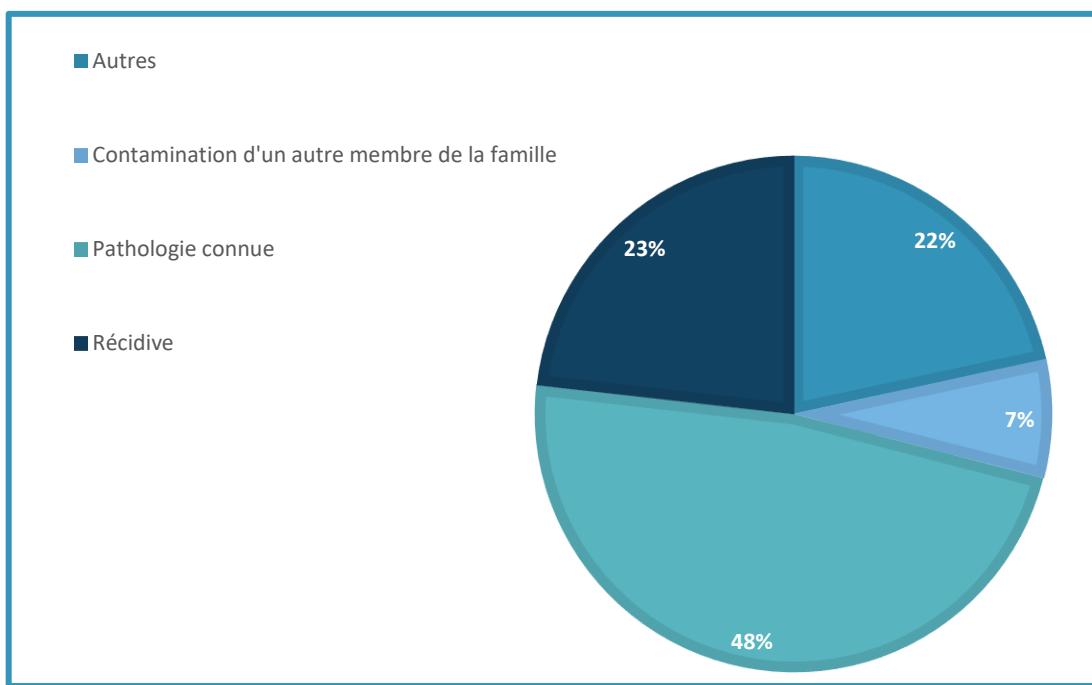


Figure 7 : Répartition des motifs évoqués par les patients pour justifier le recours à l'automédication antibiotiques (Valentin F., 2012)

Ces différents éléments permettent de constater que le patient est aussi au cœur de la problématique de l'antibiothérapie en France et confirme notre rôle au comptoir : celui de discuter avec ces derniers, répondre à leurs questions et éviter les mauvais gestes, pouvant être dangereux pour eux.

C'est un point très important, nous sommes en effet au cœur de l'éducation thérapeutique des patients. Celle-ci est absolument nécessaire pour faire évoluer les choses dans le bon sens, et ce, quelles que soient les mesures prises par les instances ou autres professionnels de santé.

II.2 LA CONSEQUENCE PRINCIPALE : L'ANTIBIORESISTANCE

II.2.1 LE PRINCIPE DE L'ANTIBIORESISTANCE ET SES FACTEURS FAVORISANTS

II.2.1.1 Qu'est-ce que l'antibioresistance ?

L'antibiorésistance désigne les différents phénomènes permettant d'annuler ou d'atténuer les effets d'un antibiotique sur une souche bactérienne (Gutmann L., 2016).

Sans détailler ces phénomènes, il existe des résistances innées (CNIT et ECN Pilly, 2014), c'est-à-dire des bactéries naturellement résistantes à un certain nombre d'agents grâce à leur patrimoine génétique. C'est le cas par exemple de *Pseudomonas aeruginosa* face à l'ampicilline.

Mais les défenses qui nous préoccupent ici sont les résistances acquises : celles-ci permettent à une bactérie de devenir résistante à un antibiotique auquel elle était auparavant sensible (CNIT et ECN Pilly, 2014). Ce phénomène est aggravé par l'utilisation fréquente et massive des antibiotiques, qui en créant une pression de sélection sur les bactéries provoque le développement de mécanismes de défenses.

La principale source d'apparition de souches bactériennes résistantes est l'acquisition de plasmides : la bactérie intègre un ADN bicaténaire circulaire extra-chromosomique provenant d'une autre souche de bactérie, un plasmide. Ce plasmide peut être porteur d'un ou plusieurs gènes de résistance, ainsi une bactérie peut devenir insensible à plusieurs antibiotiques, voire à plusieurs familles d'antibiotiques. Cette acquisition de plasmides est à l'origine de 80% des résistances acquises. Certaines souches deviennent même toto-résistantes, c'est-à-dire qu'elles sont résistantes à tous les antibiotiques connus et constituent une impasse thérapeutique majeure.

Au niveau bactérien, la résistance peut s'exprimer par divers mécanismes. Nous allons évoquer les principaux sans les détailler, tout en sachant qu'une espèce de bactérie peut acquérir un ou plusieurs de ces mécanismes.

- L'antibiotique peut être hydrolysé ou modifié par une enzyme synthétisée par la bactérie. C'est le cas notamment des entérobactéries produisant une bêta-lactamase capable d'hydrolyser un grand nombre de bêta-lactamines, on parle alors d'EBLSE : entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre élargi (CNIT et ECN Pilly, 2014).
- L'affinité de l'antibiotique peut être modifiée à cause d'une mutation génétique : la molécule ne reconnaît alors plus sa cible. C'est le mécanisme qui permet la résistance du staphylocoque à la pénicilline M (SARM), grâce au gène *mecA* qu'il a acquis (CNIT et ECN Pilly, 2014).

- Un défaut d'accumulation de l'antibiotique peut également être source de résistances : soit la bactérie devient imperméable à la molécule (qui ne peut alors plus agir) en modifiant les porines de sa membrane, soit par la présence de pompes d'afflux qui vont éjecter l'antibiotique hors de la cellule bactérienne (CNIT et ECN Pilly, 2014).

	β -lactamines	Aminosides	Quinolones	Macrolides
Défaut de pénétration	+	+	+	+
Efflux actif	+	+	++	++
Inactivation par des enzymes				
- Hydrolytique	+++			
- Modificatrices		+++	+/-	+
Diminution de l'affinité pour la cible	+++ (Gram+)	+	+++	+++

Tableau 2 : Principaux mécanismes de résistances bactériennes en fonction des différentes classes d'antibiotiques (CNIT et ECN Pilly, 2014)

II.2.1.2 QUELS SONT LES FACTEURS ENTRAINANT L'ANTIBIORESISTANCE ?

Ces mécanismes apparaissent donc comme un frein majeur au traitement des infections bactériennes. Or les études les plus récentes (OMS, 2014) démontrent que nos habitudes de consommation des antibiotiques favorisent et accélèrent l'apparition de souches résistantes.

Parmi les facteurs aggravant se trouvent :

- L'utilisation excessive des antibiotiques (en prenant en compte l'automédication)
- L'interruption précoce d'un traitement antibiotique (permettant l'émergence de souches résistantes, ayant été exposées à l'antibiotique lors du traitement)
- Une antibiothérapie prolongée

On remarque ici l'importance des recommandations concernant la durée des traitements antibiotiques : en effet quand elles ne sont pas respectées, dans un sens ou dans l'autre, des résistances peuvent apparaître.

- Le mésusage des antibiotiques (dans le cadre de pathologies virales)
- L'usage des antibiotiques dans le monde animal (notamment dans l'industrie de la viande, d'après l'OMS 50% des antibiotiques utilisés dans le monde le sont sur des animaux)
- Les transmissions interhumaines, en particulier en collectivité
- Le non-respect de règles d'hygiène élémentaires (comme le lavage des mains)
- Le manque de nouveaux antibiotiques

Pour tenter de remédier à cette pénurie d'innovation, l'Innovative Medicines Initiative a lancé un programme européen en mai 2012 : le New Drugs 4 Bad Bugs (Innovative Medicines Initiative, 2014), avec pour objectif d'accélérer le développement d'antibiotiques utiles contre les bactéries résistantes les plus menaçantes, les entérobactéries par exemple.

Nous constatons donc que même si certains éléments favorisant l'émergence de résistances pourraient et devraient être l'affaire de tous (l'hygiène, la transmission interhumaine en collectivité), la surconsommation d'antibiotique pose un réel problème.

II.2.2 L'ANTIBIORESISTANCE EN FRANCE ET EN EUROPE

Voyons maintenant brièvement quelle est la situation européenne.

En observant l'évolution du nombre de bactéries résistantes sur onze ans, on constate parfois une diminution de celles-ci. Par exemple les taux de SARM ne cessent de diminuer depuis les années 2000, notamment grâce à l'efficacité des mesures d'isolement appliquées à l'hôpital. Malheureusement ces mesures ne sont pas toujours suffisantes et certaines bactéries deviennent de plus en plus résistantes, comme les EBLSE, notamment *Escherichia coli* ou *Klebsiella pneumoniae*. Cette augmentation est très inquiétante, et l'on doit trouver des solutions pour éviter des situations d'impasse thérapeutique, comme le montrent les documents ci-dessous.

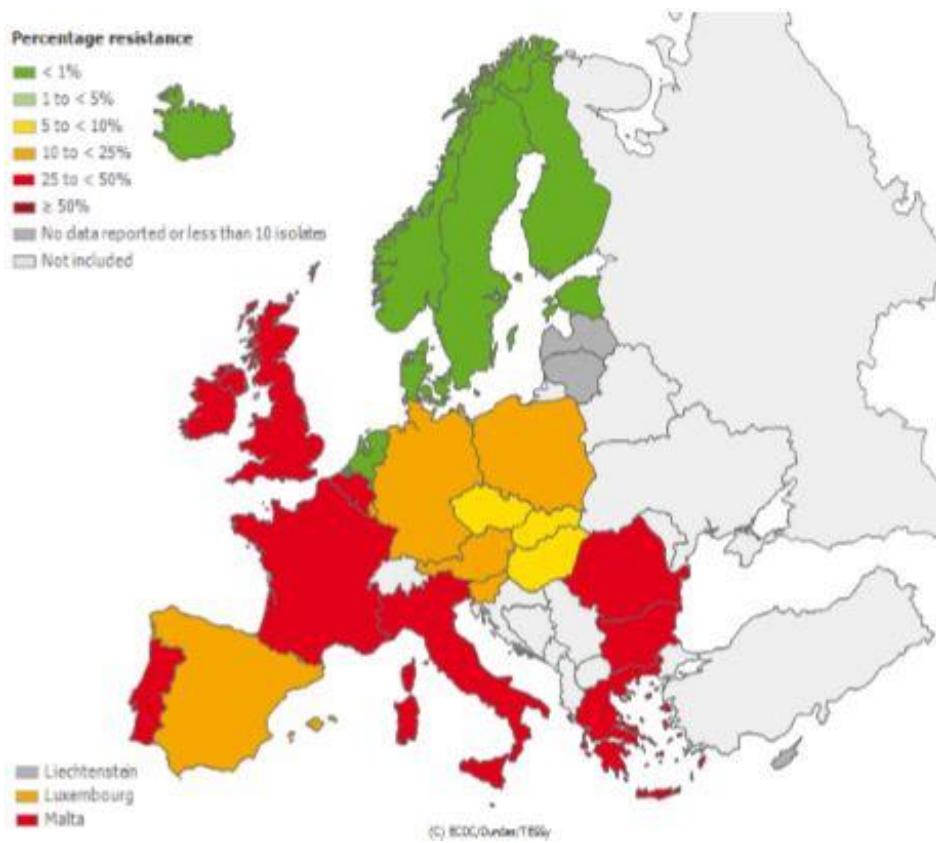


Figure 8 : Pourcentage de SARM isolés d'infections invasives en Europe en 2002 (ECDC, 2013)

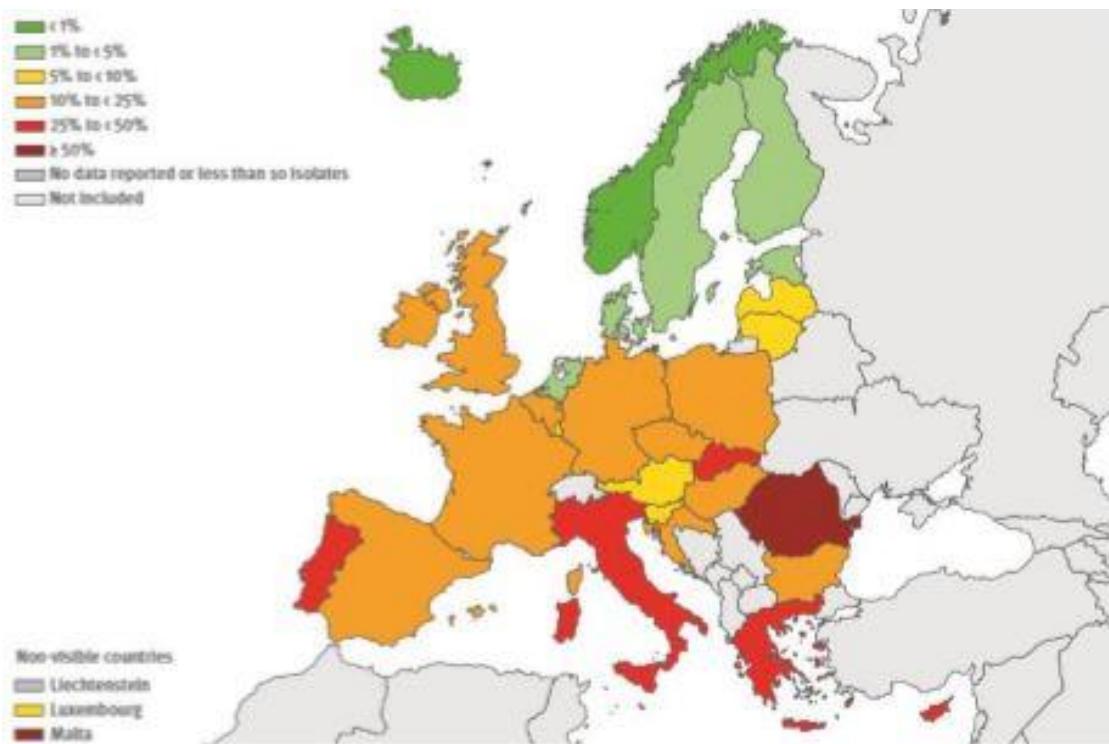


Figure 9 : Pourcentage de SARM isolés d'infections invasives en Europe en 2013 (ECDC, 2013)

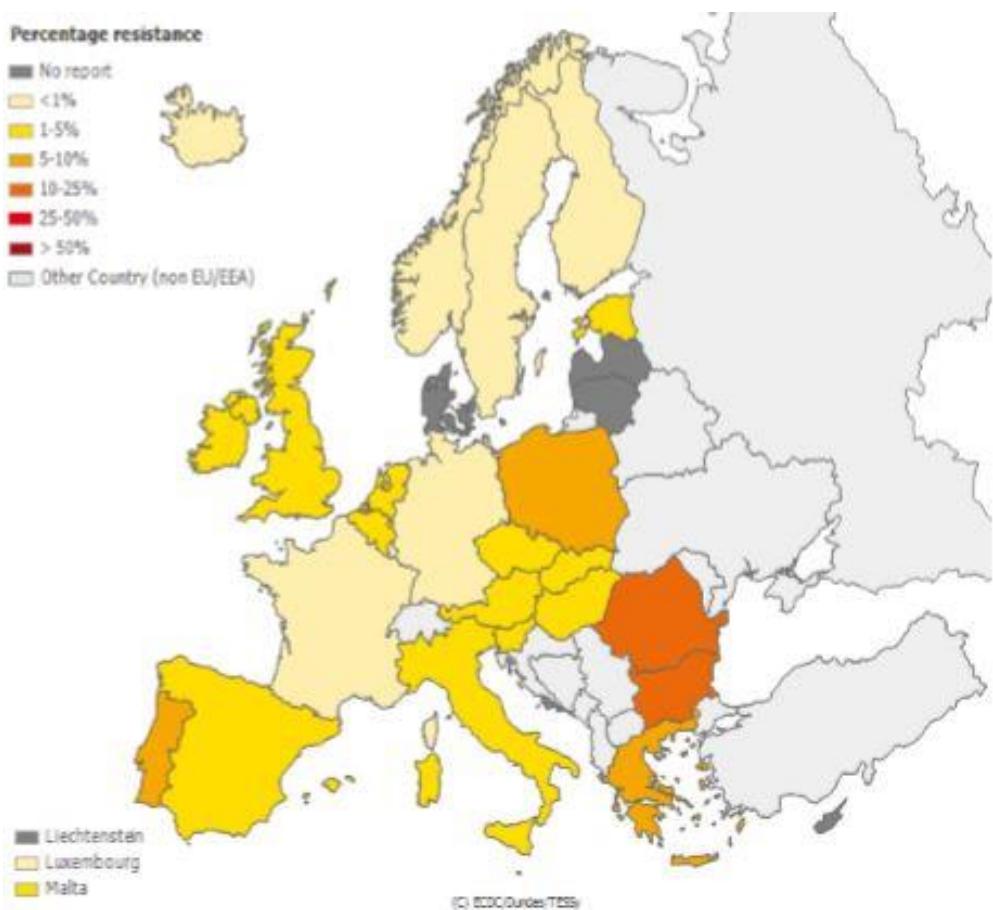


Figure 10 : Pourcentage de E.coli résistants aux C3G en Europe en 2002 (ECDC, 2013)



Figure 11 : Pourcentage de E.coli résistants aux C3G en Europe en 2013 (ECDC, 2013)

Ces différents éléments démontrent une fois de plus la nécessité d'un usage raisonnable et contrôlé des antibiotiques, afin de préserver leur efficacité, vitale dans de nombreux cas.

Une étude menée par un économiste britannique (O'Neill J., 2014) prévoit une situation critique. En effet, elle augure qu'en 2050, la résistance aux antibiotiques sera la cause de 10 millions de décès par an dans le monde (aujourd'hui on dénombre 700 000 décès annuels pour cette même raison) et aura un impact économique colossal, équivalent à 3% du produit mondial brut selon cette même étude (soit à peu près 100 000 milliards de dollars d'ici à 2050).

Ces décès concerteraient le monde entier, mais surviendraient principalement dans les pays ayant moins facilement accès aux médicaments, c'est une crise potentiellement dramatique que nous devons à tout prix éviter.

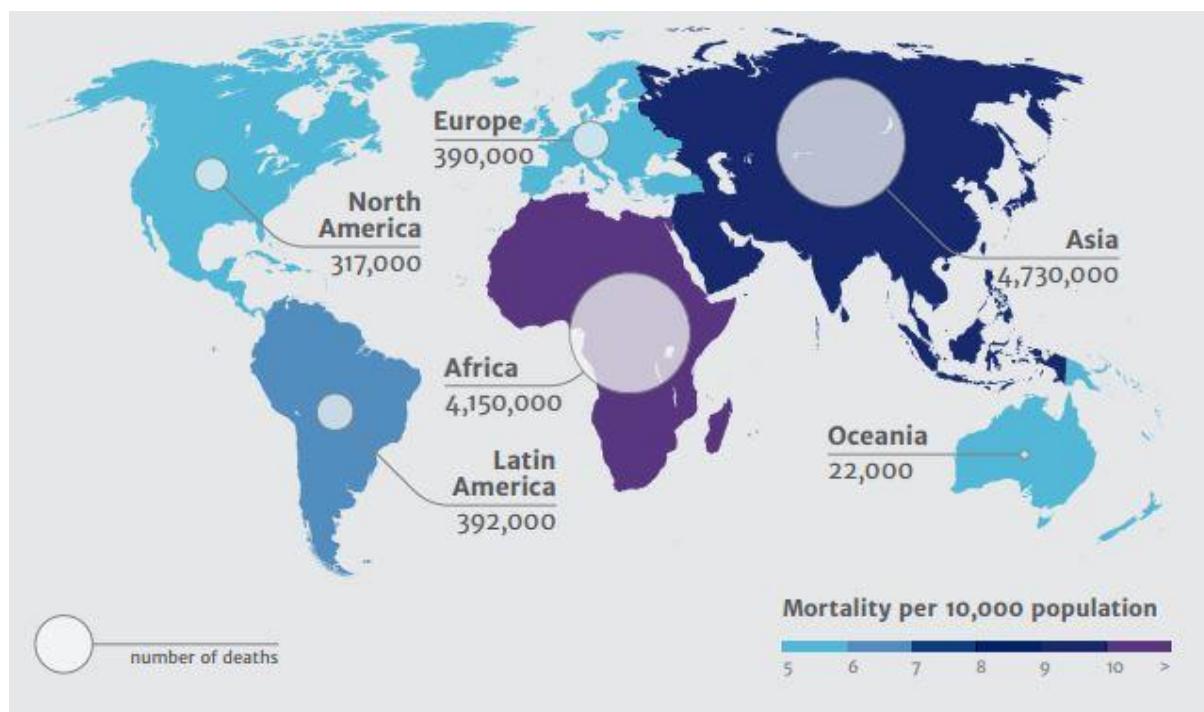


Figure 12 : Répartition estimée des décès dus à l'antibiorésistance en 2050 (O'Neill J., 2014)

Face à cette situation différents plans d'actions ont été mis en place, au niveau national et international, afin de lutter contre l'antibiorésistance et d'éviter la crise majeure annoncée.

III. LES PLANS D'ACTIONS ET POLITIQUES POUR LE BON USAGE DES ANTIBIOTIQUES

Il paraît important, avant de détailler l'expérimentation de délivrance à l'unité des antibiotiques d'extraire les principaux axes de ces différents plans, afin de comprendre en quoi l'expérimentation menée en France est capitale, et doit être considérée comme une grande avancée.

Le bon usage des antibiotiques est une vaste notion, impliquant tous les acteurs de santé ainsi que les patients.

Il ne s'agit pas simplement de moins utiliser les antibiotiques, mais de mieux les utiliser.

L'enjeu est multiple, notamment pour :

- Les prescripteurs : en améliorant les diagnostics (par l'utilisation de tests rapides), en adaptant la durée du traitement au mieux ou encore en évitant les associations d'antibiotiques.
- Les pharmaciens : en rappelant aux patients comment prendre leurs antibiotiques, de ne pas les utiliser sans avis médical et aussi en insistant sur l'importance des vaccins, qui évitent ou limitent des pathologies souvent traitées à tort par antibiothérapie (on pense à la grippe par exemple).
- Les chercheurs et entreprises du médicament : identifier et développer de nouveaux antibiotiques et d'autres alternatives, pour éviter les cas d'impasse thérapeutique.

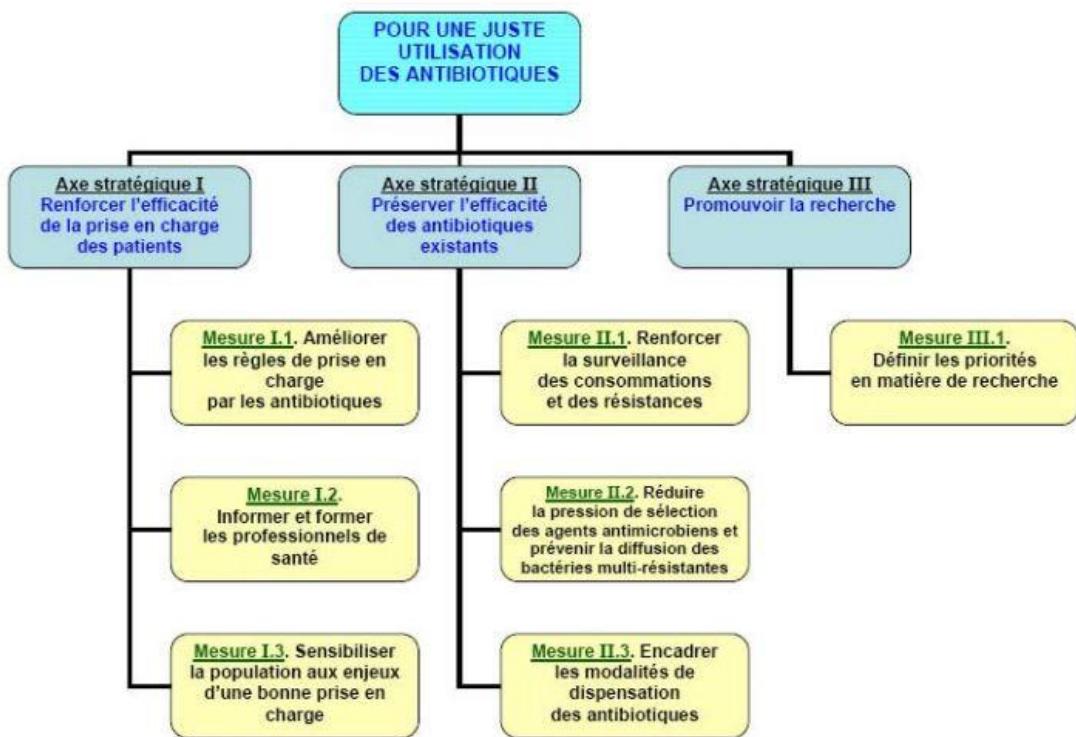
Cette notion de bon usage des antibiotiques est à l'origine de nombreux plans nationaux et internationaux, auxquels nous allons nous intéresser.

III.1 LE PLAN NATIONAL 2011-2016 D'ALERTE SUR LES ANTIBIOTIQUES

Ce plan (Ministère chargé de la santé, 2011) fait suite à deux autres plans nationaux, en vigueur entre 2001 et 2005 pour le premier et entre 2007 et 2010 pour le deuxième.

L'objectif de ce plan est de « savoir recourir aux antibiotiques (thérapie ou prophylaxie) de façon adaptée, en choisissant le bon produit, pour la durée pertinente et sous la forme adéquate, dans tous les cas où ce type de médicament est utile mais exclusivement dans ces cas-là : mettre toutes les chances du côté de chaque patient, tout en préservant l'avenir de la collectivité face aux infections bactériennes »

Il doit donc répondre aux différentes problématiques soulevées jusqu'ici, et note des progrès inégaux et fragiles depuis le début des années 2000. Il se décompose en trois axes stratégiques majeurs.



*Figure 13 : Axes stratégiques du plan national 2011-2016 d'alerte sur les antibiotiques
(Ministère chargé de la santé, 2011)*

Les mesures mises en place permettent donc de s'attaquer aux différents problèmes évoqués auparavant.

Le premier axe insiste sur la formation des professionnels de santé et sur le développement de tests de diagnostic rapide. Il propose également de repenser la formation initiale de ces derniers à la faculté en créant des modules de juste utilisation des antibiotiques ainsi que de renforcer la formation continue auprès des professionnels déjà actifs comme le montre le diagramme ci-dessus.

Autre point important de ce premier axe : informer et sensibiliser le public, grâce par exemple aux campagnes publicitaires ou aux actions menées chaque année le 18 novembre à l'occasion de la journée européenne de sensibilisation à la juste utilisation des antibiotiques.

Le deuxième axe concerne les mesures ayant pour but de préserver l'efficacité des antibiotiques, par exemple en améliorant les outils mis à disposition des organismes de surveillance sanitaire et en limitant l'utilisation des familles d'antibiotiques génératrices de résistances.

Mais la mesure II.3 « encadrer les modalités de dispensation des antibiotiques » concerne directement notre sujet. Elle se décompose en deux actions :

- Généraliser la prescription nominative et inscrire certains antibiotiques sur la liste des médicaments à dispensation contrôlée dans les établissements de santé.
- Mettre en place des conditions d'utilisation spécifiques en ville.

C'est cette seconde action qui nous intéresse : elle envisage de créer un statut particulier pour les antibiotiques afin de donner plus de force à leur prescription et de mieux suivre les volumes de consommation. L'expérimentation de délivrance unitaire est directement liée à ce point.

III.2 LES PLANS INTERNATIONAUX

La France affiche sa volonté de transmettre les données recueillies grâce aux différentes actions des plans nationaux, aux organismes européens et internationaux, qui mettent également en place des programmes pour le bon usage des antibiotiques.

Le premier rapport sur les résistances bactériennes a été publié en Avril 2014 par l'Organisation Mondiale de la Santé (World Health Organization, 2014). Ce rapport pointe le fait que la menace d'une antibiorésistance incontrôlable n'est plus une prévision, mais bel et bien une réalité, toutes régions du monde confondues.

Une citation marquante du Docteur Keiji Fukuda (Fukuda K., 2015), sous-directeur général de l'OMS pour la sécurité sanitaire le démontre : « À moins que les nombreux acteurs concernés agissent d'urgence, de manière coordonnée, le monde s'achemine vers une ère post-antibiotique, où des infections courantes et des blessures mineures qui ont été soignées depuis des décennies pourraient à nouveau tuer ».

Face à cette situation l'OMS préconise une lutte généralisée contre la résistance à tous les niveaux.

Actions recommandées par l'OMS au niveau mondial (OMS, 2014):

Chacun peut contribuer à lutter contre la résistance en :

- Utilisant les antibiotiques uniquement lorsqu'ils sont prescrits par un médecin.
- Terminant le traitement conformément à l'ordonnance, même si l'on se sent mieux.
- Ne partageant jamais des antibiotiques avec d'autres personnes et en n'utilisant jamais les médicaments restants d'une ordonnance précédente.

Les agents de santé et les pharmaciens peuvent contribuer à lutter contre la résistance en :

- Améliorant la prévention des infections et la lutte contre celles-ci.
- Ne prescrivant et ne délivrant des antibiotiques que lorsqu'ils sont réellement nécessaires.
- Prescrivant et délivrant le médicament antibiotique adapté à la maladie.

Les responsables politiques peuvent contribuer à lutter contre la résistance en :

- Renforçant le suivi de la résistance et les capacités des laboratoires.
- Réglementant l'utilisation des médicaments et promouvant leur usage approprié.

Les responsables politiques et les fabricants peuvent contribuer à lutter contre la résistance en :

- Encourageant l'innovation et la recherche-développement de nouveaux outils.
- Favorisant la coopération et le partage des informations entre l'ensemble des acteurs concernés.

On note beaucoup de points communs avec les actions entreprises en France, qui est l'un des pays au sein desquels la mobilisation contre l'antibiorésistance est parmi les plus actives. En effet, bien qu'ils soient de plus en plus nombreux, peu de pays mettent en place un plan d'action complet.

Il est intéressant de noter qu'un autre organisme, la WAAAR (World Alliance Against Antibiotic Resistance) présente un ensemble de recommandations (Carlet J. et al., 2014) valables pour tous les pays. Celles-ci se rapprochent de celles de l'OMS :

- Sensibiliser le grand public à la menace de l'antibiorésistance.
- Organiser dans chaque pays des plans d'actions, idéalement conduits par les ministères de la santé.
- Assurer l'accès aux antibiotiques dans les pays pauvres.
- Réguler la consommation des antibiotiques et surveiller l'évolution des résistances.
- Utiliser des tests de diagnostic.
- Faire usage des antibiotiques avec précaution.
- Former les professionnels de santé, ainsi que sensibiliser les plus jeunes à l'école ou au collège.
- Avoir une meilleure maîtrise de la transmission bactérienne, notamment en revalorisant les règles d'hygiène de base.
- Soutenir la recherche dans sa quête de nouvelles molécules, en augmentant les moyens mis à leur disposition.
- Faire rentrer le « concept d'antibiotique » au patrimoine mondial de l'UNESCO.

La particularité de cette organisation vient des membres qui la composent : des médecins, des chercheurs, des écologistes, des politiques, des patients. Cela exprime le consensus autour de la question de la résistance microbienne.

En résumé, nous voyons donc que de nombreuses actions sont encouragées par diverses instances, et bien que la France fasse partie des pays les plus réactifs et concernés par ces mesures, la situation n'évolue pas comme on le souhaiterait, ou du moins pas assez franchement : le bilan des différents plans est plutôt mitigé.

D'où l'importance de réfléchir à d'autres approches de l'antibiothérapie, notamment en repensant la délivrance de ces traitements antibiotiques.

C'est dans ce contexte que l'expérimentation que nous allons maintenant détailler a démarré, mettant le pharmacien au cœur d'un processus inédit en France, et dont les bénéfices en termes de santé publique pourraient être importants.

IV. LA DELIVRANCE UNITAIRE DES ANTIBIOTIQUES

IV.1 LA MISE EN PLACE DE L'EXPERIMENTATION

IV.1.1 LE CADRE LEGISLATIF

Plusieurs textes officiels fixent le cadre et les objectifs de l'expérimentation.

Tout d'abord l'article 46 de la loi n°2010-1203 du 23 décembre 2013 de financement de la sécurité sociale pour 2014 (Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes, 2014). Cet article introduit pour la première fois le projet : « *A titre expérimental à compter du 1er avril 2014 et pour une période de trois ans, la délivrance dans des officines de pharmacie des médicaments à usage humain appartenant à la classe des antibiotiques se fait à l'unité, lorsque leur forme pharmaceutique le permet.* » (Legifrance).

L'article prévoit également qu'un rapport devra être présenté par le gouvernement au Parlement, dressant le bilan principalement sur trois points :

- Le bon usage des médicaments concernés.
- L'organisation de la filière pharmaceutique.
- L'impact sur les dépenses.

Ensuite le décret n°2014-1047 du 15 Septembre 2014 (Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes, 2014) relatif à l'expérimentation de la délivrance à l'unité de médicaments appartenant à la classe des antibiotiques en fixe le cadre :

- L'accord écrit des patients est nécessaire.
- Le pharmacien doit s'assurer que la notice du médicament déconditionné soit jointe au nouveau conditionnement.
- Les informations devant figurer sur l'étiquetage sont détaillées.
- Le déconditionnement doit être effectué par le pharmacien ou sous sa responsabilité par un préparateur en pharmacie ou un étudiant en pharmacie.
- Le prix des antibiotiques déconditionnés est fixé.
- La rémunération des pharmacies expérimentatrices est détaillée.

Il détermine également les différents points qui seront évalués au terme de l'expérimentation :

- L'impact sur l'activité des pharmacies.
- L'acceptabilité par les pharmaciens et les patients.
- La modification des volumes d'antibiotiques dispensés.
- Les économies générées (en tenant compte du surcoût lié à la rémunération des pharmaciens).
- La diminution du volume d'antibiotiques consommés.
- La diminution d'antibiotiques stockés dans les foyers.
- Les changements de comportement vis-à-vis de la consommation d'antibiotiques.

Ce décret est présenté en annexe 1.

Son intérêt dans le cadre de notre travail est d'inscrire directement cette expérimentation dans la politique de bon usage des antibiotiques que nous avons détaillé plus haut, en particulier si l'on considère les points qui seront évalués.

Puis l'arrêté du 15 septembre 2014 fixant la liste des médicaments appartenant à la classe des antibiotiques et faisant l'objet de l'expérimentation de la délivrance à l'unité par les officines de pharmacie en application de l'article 46 de la loi n° 2013-1203 du 23 décembre 2013 de financement de la sécurité sociale pour 2014 (Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes, 2014) détermine, comme son nom l'indique, les antibiotiques concernés par l'expérimentation. Ils sont au nombre de quatorze :

- Amoxicilline-acide clavulanique (Augmentin®)
- Céfixime (Oroken®).
- Cefpodoxime (Orelox®).
- Céfotiam (Texodil®/Taketiam®).
- Ciprofloxacine (Ciflox®).
- Lévofloxacine (Tavanic®).
- Ofloxacine (Oflocet®).
- Loméfloxacine (Logiflox®).
- Péfloxacine (Péflacine®).
- Moxifloxacine (Izilox®).
- Norfloxacine (Noroxine®).
- Enoxacine (Enoxor®).
- Fluméquine (Apurone®).
- Thiamphénicol.

L'arrêté est présenté en annexe 2.

L'annexe 3 est un rappel des caractéristiques principales des différents antibiotiques sélectionnés pour l'expérimentation.

Enfin, quatrième et dernier texte réglementaire, l'arrêté du 3 octobre 2014 (Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes, 2014), fixant la liste des régions participant à l'expérimentation de la délivrance à l'unité des médicaments à usage humain appartenant à la classe des antibiotiques dans des officines de pharmacie définit les quatre régions concernées par l'expérimentation :

- L'Île de France.
- Le Limousin.
- La Lorraine.
- La région Provence Alpes Côtes d'Azur.

Ces régions n'ont pas été choisies au hasard (Rault J-F., Le Breton-Lerouvilhois G., 2014), la Lorraine a été considérée comme intéressante grâce à ANTIBIOLOR, le Réseau Lorrain d'Antibiologie, créé en 2003 et qui a pour finalité d'optimiser la qualité de l'usage des antibiotiques dans les infections communautaires ou nosocomiales (Rabaud C. 2016).

L'Île de France est retenue pour sa forte densité de médecins, à l'inverse du Limousin qui présente une faible démographie médicale malgré une prescription d'antibiotiques très importante. Ainsi l'intérêt d'une analyse précise de la prescription d'antibiotiques (allant forcément de pair avec une analyse de la délivrance) est important et permettra peut-être de détecter de mauvaises habitudes de prescription, notamment celles par anticipation.

Enfin la région PACA est considérée dans la moyenne par rapport à sa consommation d'antibiotiques, elle peut donc servir de « témoin » dans le cadre de l'expérimentation.

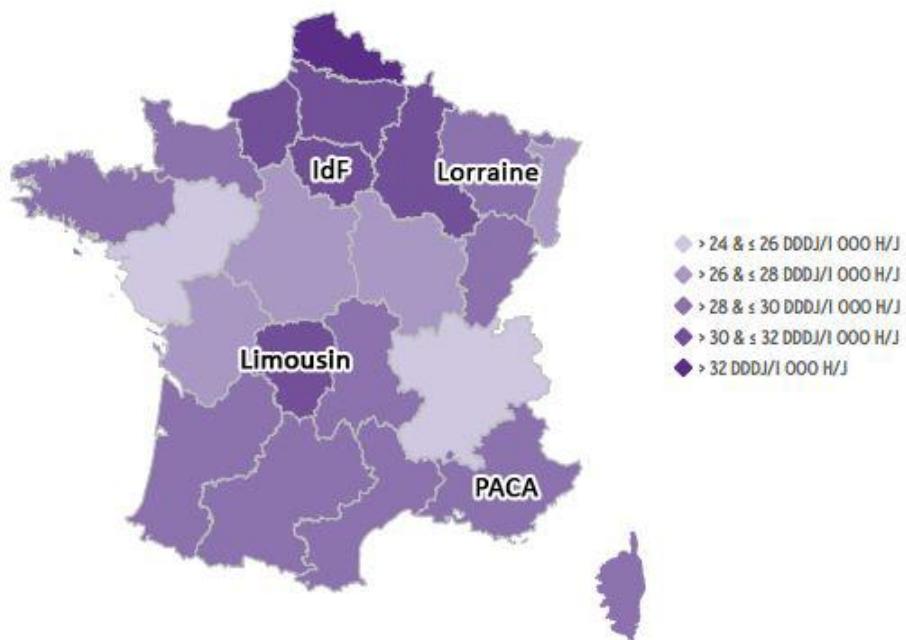


Figure 14 : La consommation d'antibiotiques par région en France (ANSM, 2013)

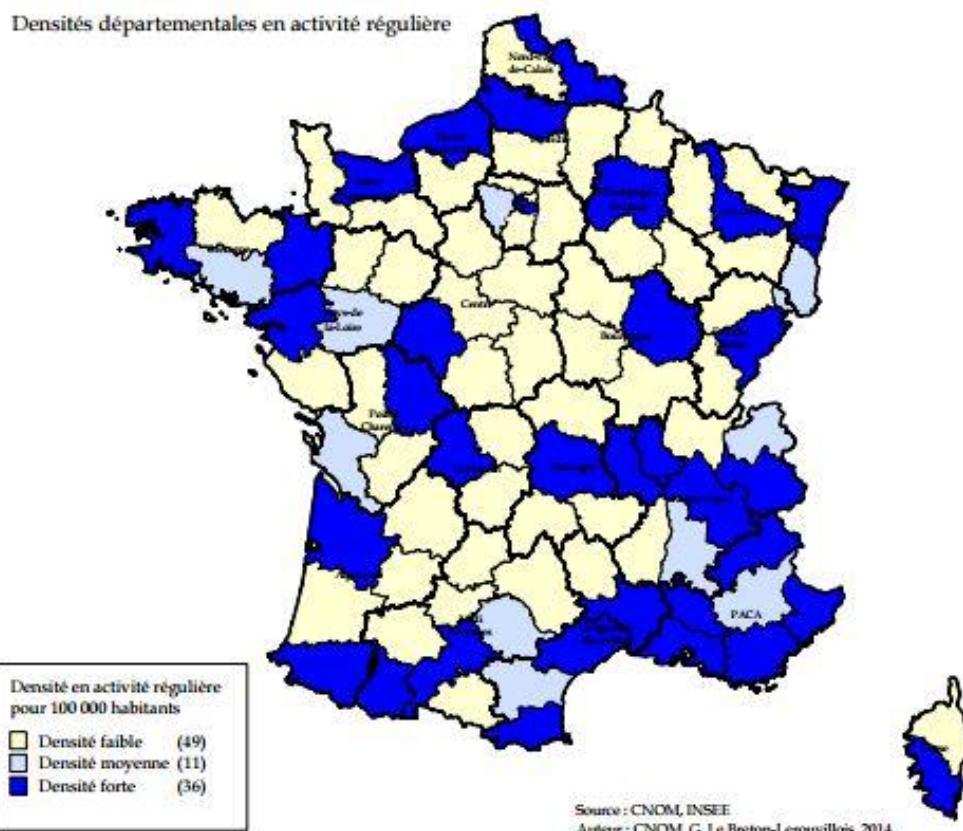


Figure 15 : Représentation de la densité médicale en France, par département (Rault J-F., Le Breton-Lerouillois G., 2014)

IV.1.2 LES PHARMACIES PRENANT PART A L'EXPERIMENTATION

Dans les quatre régions, les pharmacies ont été appelées à participer à l'expérimentation sur la base du volontariat.

100 pharmacies ont été retenues, afin d'avoir un panel représentatif (officines de ville, de campagne, de centres commerciaux...). A noter celles pratiquant la PDA de manière automatisée ne pouvaient pas se porter volontaire, ceci afin de mesurer le temps nécessaire au déconditionnement des médicaments. En effet une officine équipée pour la PDA aurait eu à consacrer bien moins de temps à la préparation des ordonnances, et cela aurait faussé les résultats.

Sur ces 100 pharmacies, seules 75 pratiquent le déconditionnement des antibiotiques et leur délivrance unitaire. Les 25 officines restantes sont des établissements témoins. Leur rôle est de recruter des patients lors de fenêtres d'enquêtes. Ces derniers sont ensuite contactés par téléphone par l'Inserm, qui va pouvoir comparer les réponses des patients témoins avec celles fournies par ceux qui auront bénéficié d'une dispensation unitaire.

Pour ces 100 officines, l'expérimentation a débuté le 1^{er} décembre 2014. A noter que deux pharmacies (une expérimentatrice et une témoin) ont commencé le 1^{er} Octobre 2014, ceci afin de tester les différentes étapes de l'expérimentation et de voir si leur application était aisée.

IV.1.3 LA REMUNERATION DES OFFICES PARTICIPANTES ET LE PRIX DE VENTE DES MEDICAMENTS

Une rémunération spécifique est prévue pour chaque officine.

	Nombre de délivrances	Montant en euros
1) Un forfait d'exécution (Versé dans les 60 jours suivant la date d'entrée dans l'expérimentation, sous réserve de réaliser la 1 ^{ère} délivrance à l'unité)		500 euros
2) Forfait supplémentaire (Sous réserve d'assurer un nombre minimum de délivrances et d'adresser au ministre chargé de la santé un inventaire du nombre d'unités de conditionnement incomplet et du nombre d'unités de médicament restant dans chacune d'elles)		
Au cours du 1^{er} semestre de l'expérimentation	100	500 euros
	Entre 80 et 99	400 euros
	Inf. ou égal à 79	250 euros
3) Second forfait supplémentaire si au cours des 12 mois de l'expérimentation	Au moins 200	500 euros
	Entre 180 et 199	400 euros
	Inf. ou égal à 179	250 euros

Tableau 3 : Rémunération des pharmacies d'officine expérimentatrices (Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes, 2014)

	Montant en euros
Forfait d'entrée Versé dans les 60 jours suivant l'entrée dans l'expérimentation	150 euros
Forfait supplémentaire Sous réserve de recueillir le consentement d'au moins 50 patients. Versé dans les 60 jours suivant la fin de l'expérimentation	150 euros

Tableau 4 : Rémunération des pharmacies d'officine témoins (Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes, 2014)

Cette rémunération servira de compensation aux pharmaciens, pour le temps consacré au déconditionnement des antibiotiques et au recrutement des patients.

En effet, au niveau du prix du médicament pour le patient il n'y a pas de majoration : le prix de vente des unités de prise délivrées est égal au prix de vente de la spécialité, divisé par le nombre d'unités du conditionnement entier multiplié par le nombre d'unités de prises délivrées.

Un exemple pour être plus clair : Si une boîte contenant 20 médicaments est vendue normalement 10 euros (hors franchise), et que l'on délivre 12 unités de prises le prix facturé sera de : $\frac{10}{20} \times 12 = 6\text{€}$

En ce qui concerne l'honoraire appliqué habituellement la règle est simple : son montant s'applique au nombre de boîtes utilisées partiellement ou en totalité.

Ainsi on peut déjà constater qu'au niveau du prix facturé, le patient est gagnant. En effet, il ne payera pas son traitement plus cher que lors d'une délivrance classique.

IV.2 LE FONCTIONNEMENT AU SEIN DES PHARMACIES D'OFFICINE

IV.2.1 L'INCLUSION DU PATIENT A L'EXPERIMENTATION

Tout au long de l'expérimentation, l'Inserm réalise une enquête « patients » afin de recueillir leurs habitudes vis-à-vis des antibiotiques ainsi que leur ressenti face à la délivrance unitaire. Il en découle des critères d'inclusions et d'exclusions de patients (ARS, 2014). Chaque patient inclus doit signer un accord de participation et se verra remettre un document résumant les objectifs de l'expérimentation et lui rappelant son rôle dans celle-ci.

Critères d'inclusion :

- Etre âgé d'au moins 18 ans.
- Etre le parent d'un enfant mineur.
- Avoir une prescription d'antibiotiques.
- Avoir des antibiotiques prescrits qui appartiennent à la liste des 14 molécules concernées.

Critères d'exclusion :

- Les patients adultes sous tutelle.
- Les patients représentés par un tiers à la pharmacie.
- Les personnes maitrisant mal la langue française ou ne pouvant pas se servir d'un téléphone.

Ce dernier point d'exclusion assure la bonne compréhension du patient lors de la présentation de l'expérience, ainsi que sa capacité à répondre à une enquête téléphonique.

Cette enquête téléphonique est réalisée quelques jours après la fin théorique du traitement auprès de tous les patients recrutés. L'appel est passé par des agents de l'Inserm, qui font remplir un questionnaire aux patients pendant une vingtaine de minutes. Cependant un patient peut tout à fait accepter la délivrance à l'unité tout en refusant de participer à l'enquête de l'Inserm.

Il est important de noter que pour les pharmacies témoins, les mêmes critères d'inclusion et d'exclusion s'appliquent. Ces officines doivent suivre exactement le même protocole administratif que les pharmacies expérimentatrices. La seule différence est qu'elles ne réaliseront aucune délivrance unitaire.

Autre point intéressant à soulever : des patients dont l'ordonnance ne nécessite pas de déconditionnement sont également inclus dans le processus. En effet, un des points clés de tout cela est de voir si beaucoup de prescriptions concordent avec les conditionnements. Car en théorie, ceux-ci sont prévus pour une délivrance précise par rapport aux différentes recommandations de traitements qui peuvent exister.

En parallèle, deux autres enquêtes sont menées auprès de la pharmacie : la première pour recueillir des données sur l'activité, la structure et l'organisation propre de l'officine. La seconde s'adresse à tout le personnel impliqué dans la délivrance unitaire afin de récolter leur ressenti sur l'expérimentation (comme par exemple le temps nécessaire à la réalisation d'une délivrance unitaire). Cette seconde enquête est réalisée en deux temps, au début et à la fin de l'expérimentation, pour mettre en évidence d'éventuels changements de ressenti du personnel qui peuvent apparaître, à force de pratique.

Toutes les données ainsi obtenues par l'Inserm permettront d'établir un rapport qui sera présenté au gouvernement à la fin de l'année 2017. Ce rapport lui permettra de décider s'il souhaite ou non poursuivre l'expérimentation telle quelle dans quelques officines tests, ou bien s'il préconise un élargissement de la mesure.

Afin de résumer la marche à suivre pour le pharmacien ou le personnel de l'officine pour l'inclusion d'un patient, l'Inserm a fourni le document suivant aux officines concernées.



MEMO A L'ATTENTION DU PERSONNEL DE PHARMACIE EXPERIMENTATRICE
Comment remplir les documents d'enquête

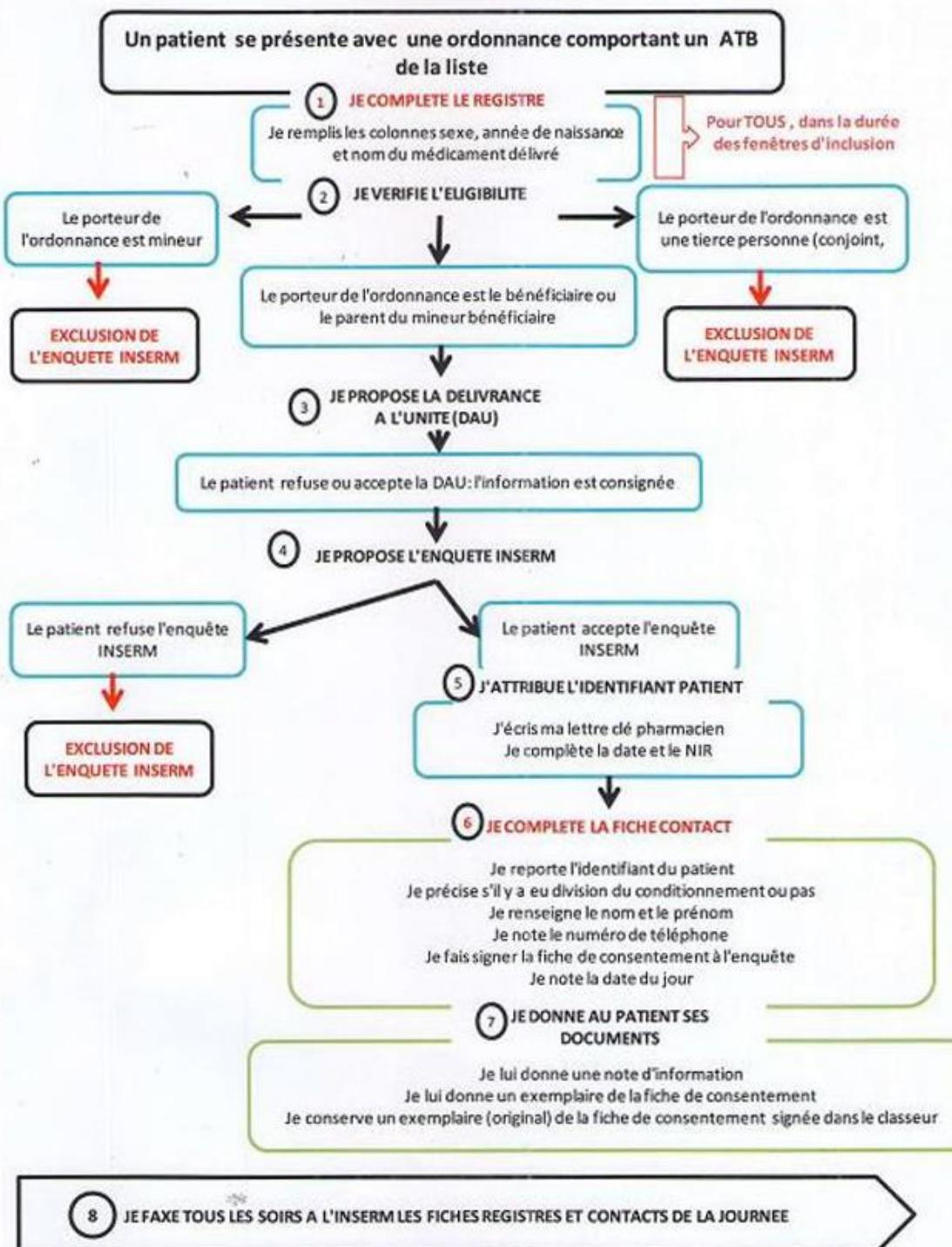


Figure 16 : Mémo de l'Inserm présentant les différentes étapes d'inclusion ou d'exclusion d'un patient (Inserm, 2014)

IV.2.2 LA DELIVRANCE UNITAIRE PAS A PAS

Une fois le patient inclus dans l'expérimentation et son accord obtenu il faut donc réaliser la délivrance de l'ordonnance. Nous n'allons pas ici revenir sur tous les points valables pour toute ordonnance (contrôle des interactions, des doses par exemple) mais uniquement sur les spécificités de la délivrance unitaire.

Après avoir calculé le nombre d'unités de prise, le pharmacien regarde si les conditionnements disponibles peuvent être donnés tels quels tout en correspondant exactement au nombre de doses prescrites.

- Si c'est le cas, le pharmacien effectue ensuite une délivrance habituelle, comme pour tout autre produit.
- Si ce n'est pas le cas, un déconditionnement est nécessaire.

Dans le second cas, un emballage est obligatoire. Deux possibilités se présentent alors :

- Si le nombre d'unités nécessaires est inférieur à celui contenu dans une boîte, le pharmacien prend le nombre de comprimés adéquats et les transfère dans un nouveau conditionnement (sachet en papier ou petit pot utilisés lors de préparation magistrale de gélules par exemple).
- Si le nombre d'unités nécessaires est supérieur au contenu d'une boîte, le pharmacien ajoute le nombre de comprimés complémentaires, prélevés dans une autre boîte, avant de mettre l'ensemble dans un nouveau conditionnement. Dans ce cas, il doit veiller à ce que les numéros de lot et les dates de péremption soient les mêmes pour l'ensemble des comprimés. Si ce n'est pas le cas aucune solution précise n'est prévue dans le cadre de l'expérimentation, il convient alors de coller sur les blisters dont les informations ne correspondent pas à celles de la boîte une étiquette rectifiant le numéro de lot et la date de péremption.

Dans ces deux situations les unités de prise doivent être données au patient dans un conditionnement unique (on ne peut pas donner une boîte entière et un sachet contenant quelques comprimés à côté).

Sur le conditionnement plusieurs informations sont obligatoires :

- Le nom et le prénom du patient.
- Le nom ou la dénomination de la spécialité, le dosage, la forme pharmaceutique.
- Le numéro d'ordonnancier.
- Le nom et l'adresse de la pharmacie.

Si nécessaire, le pharmacien peut également y ajouter :

- La posologie et les recommandations d'utilisation (prise en mangeant par exemple).
- La durée du traitement.

Puis la notice d'utilisation du médicament doit être jointe au traitement (prise directement dans le conditionnement initial ou une photocopie).

Enfin le pharmacien peut passer à l'étape de la facturation. Il doit alors détailler le traitement en unités de prise délivrées. Pour cela il faut donc avoir créé une ligne pour chaque comprimé dans le logiciel de la pharmacie, afin d'éviter une perte de temps importante à chaque délivrance. La franchise appliquée normalement l'est aussi ici, comme expliqué plus haut. En revanche il est souvent nécessaire de la rajouter manuellement dans ce cadre de dispensation bien particulier.

On peut donc constater ici que cette délivrance implique de la part de l'équipe officinale un investissement de temps et de concentration. On peut comparer cette délivrance avec celle des produits stupéfiants, dont elle est au final assez proche. Les éléments spécifiques aux stupéfiants (registre particulier, non chevauchement par exemple) mis à part. Néanmoins, l'avantage de ce protocole est de n'imposer aucun matériel supplémentaire. Cette délivrance serait par conséquent réalisable dans toutes les officines si la mesure venait à être étendue.

Maintenant que nous avons détaillé le protocole de l'expérimentation et sa mise en place, il est temps de s'intéresser à l'accueil qu'elle a reçu, auprès des patients et des exécutants. Cependant les chiffres que nous allons maintenant étudier ont été obtenus en Avril 2015, à l'occasion d'un bilan à mi-parcours.

IV.3 LES PREMIERS RETOURS DE L'EXPERIMENTATION

IV.3.1 LE RESENTE DES EQUIPES OFFICINALES

Tout d'abord intéressons-nous à l'accueil de la délivrance unitaire par le personnel des officines concernées

Avis du personnel sur la délivrance d'antibiotiques à l'unité (n=440)	
Très Favorable	34.32%
Favorable	48.18%
Pas favorable	11.36%
Pas du tout favorable	5.23%
Pas de réponse	0.91%

Tableau 5 : Avis du personnel sur la délivrance d'antibiotiques à l'unité (ARS, 2015)

D'après ces résultats plus de 82% du personnel est favorable ou très favorable à ce mode de dispensation. Il faut cependant nuancer ces derniers, car le personnel ici interrogé est celui dont les officines se sont portées volontaires pour l'expérimentation.

Un sondage réalisé par Occurrence Healthcare (Le quotidien du pharmacien, 2015) pointe quant à lui un rejet du projet par 92% des pharmaciens. Il est donc important de garder à l'esprit que, dans un sens comme dans l'autre, les différents chiffres évoqués ici ne représentent qu'une partie de la population (ici des pharmaciens) et l'on ne peut donc pas généraliser les résultats que nous allons développer à l'ensemble de la profession ni à l'ensemble de patients. D'autres études montrent un accueil plus mitigé de la part des professionnels, s'exprimant notamment par la voie syndicale telle que l'USPO (Union des syndicats de pharmaciens d'officine). Ainsi Gilles Bonnefond, son président, n'est pas favorable à la mesure et préférerait « *responsabiliser le pharmacien, qui, sauf mention explicite sur l'ordonnance, pourrait ajuster le traitement à la bonne durée* » (Le quotidien du pharmacien, 2015). Il craint notamment une perte de temps non compensée par les rémunérations prévues par le gouvernement.

Ce temps supplémentaire nécessaire fait justement l'objet de la question suivante, posée aux équipes officinales expérimentatrices :

Estimation du temps de vente à l'unité par rapport à une vente traditionnelle (n=440)	
Même temps	12.27%
25% supplémentaire	44.32%
50% supplémentaire	20.45%
75% supplémentaire	2.50%
Deux fois plus de temps minimum	13.41%
Pas de réponse / Ne sais pas	7.05%

Tableau 6 : Estimation du temps de vente à l'unité par rapport à une vente traditionnelle (ARS, 2015)

Ainsi plus de la moitié du personnel concerné (56.59%) estime un temps nécessaire au maximum augmenté de 25%. Et un temps augmenté de 50% rassemble plus de trois quarts des avis (77.04%). Si l'on tente de ramener cette augmentation au temps utile pour une délivrance classique, on se rend compte que le temps consacré à la délivrance unitaire n'est pas si important que ce que craignent certains professionnels ou syndicats. Concrètement, on parle d'une majoration d'une à deux minutes par traitement.

Il est alors tout à fait alors possible de comparer cette délivrance à l'unité avec celle de stupéfiants en ce qui concerne le temps nécessaire. Or la dispensation de produits stupéfiants fait partie des opérations usuelles dans toutes les officines. On peut donc raisonnablement penser que la délivrance unitaire ne représente pas un frein à l'efficacité de l'équipe officinale, mais plutôt qu'il faudrait au personnel et au pharmacien, si la mesure était généralisée, un temps d'adaptation.

IV.3.2 L'ACCUEIL CHEZ LES PATIENTS

Sur l'ensemble des 100 pharmacies, 728 patients ont été recrutés au 27 mars 2015. Cela représente 42% des patients éligibles. Ce pourcentage peut paraître faible mais l'Inserm le considère comme bon. En effet dans le cadre d'une expérimentation comme celle-ci le fait de devoir signer un accord et de répondre à une enquête téléphonique peut rebouter certaines personnes (bien que la délivrance unitaire puisse être acceptée tout en refusant l'enquête téléphonique).

En ce qui concerne ces dernières, 561 appels ont été réalisés au moment de ce bilan à mi-parcours. Sur ces 561 patients on dénombre (ARS, 2015) :

- 154 patients recrutés dans une pharmacie témoin (27.45%).
- 11 patients ayant refusé la délivrance à l'unité dans une pharmacie expérimentatrice (1.96%).
- 396 patients l'ayant acceptée (70.59%).

Le déconditionnement n'a cependant pas été nécessaire pour ces 396 patients. En effet, 229 patients (soit 52.82%) ont présenté une ordonnance qui pouvait être délivrée en totalité avec des boîtes d'antibiotiques complètes.

Seuls 167 patients ont nécessité un déconditionnement de la part de l'équipe officinale.

Plusieurs points sont à souligner ici :

- La faible part de patients refusant la délivrance unitaire n'est pas représentative : en effet les 11 patients considérés ici sont ceux qui ont accepté de participer à l'enquête téléphonique tout en refusant la délivrance unitaire.
- Chez les patients acceptant la délivrance unitaire, la majorité n'a pas nécessité le recours au déconditionnement. C'est un bon point, qui montre la concordance entre la prescription du médecin et les recommandations (et donc par continuité avec les conditionnements des laboratoires, basés sur ces recommandations).

Pour plus de clarté ces informations sont regroupées dans le graphique suivant :

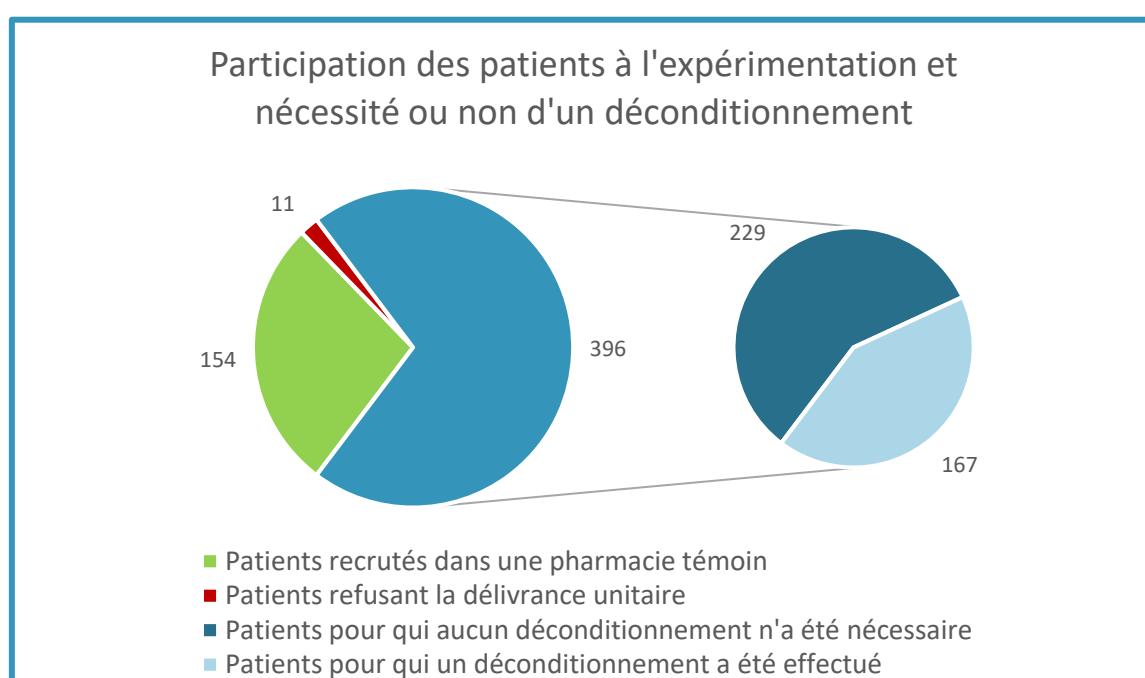


Figure 17 : Nombre de déconditionnements nécessaires lors de l'expérimentation (ARS, 2015)

Enfin les premiers retours des enquêtes téléphoniques sont consacrés à l'observance du traitement. Pour cela les patients ont dû déclarer combien de comprimés ils n'avaient pas utilisé, et ce une fois le traitement terminé.

	Total	Pharmacies témoins	Pharmacies expérimentatrices		
			Refus de la délivrance unitaire	Déconditionnement	
				Sans	Avec
Personnes interrogées	561	154 (27.45%)	11 (1.96%)	229 (40.82%)	167 (29.77%)
0 reliquat		51.30%	81.82%	84.28%	90.42%
Entre 1 et 2		15.58%	0	0.87%	2.40%
Entre 3 et 9		22.08%	18.18%	3.93%	2.99%
Plus de 10		4.55%	0	3.93%	2.40%
Ne sait pas		6.49%	0	6.99%	1.80%

Tableau 7 : Nombre de reliquats à la fin du traitement (ARS, 2015)

Pour compléter ces données sur l'observance, l'Inserm a également produit des statistiques grâce à la MMAS : Morisky Medication Adherence Scale ou échelle de Morisky en français. C'est en fait un questionnaire utilisé à la base en cardiologie mais qui est de plus en plus répandu dans le cadre d'autres pathologies (Wai Yin L., Fresco P., 2015).

Ce questionnaire existe en deux versions : le MMAS-4 et le MMAS-8, comportant respectivement 4 et 8 questions. L'Inserm s'est basé sur le MMAS-4 et a rajouté une 5^{ème} question. Chaque question apporte deux réponses possibles : oui ou non, et chaque réponse compte pour 0 ou 1 point.

Les questions posées dans le cas qui nous intéresse étaient :

- Vous est-il arrivé d'oublier de prendre votre traitement ?
 - Oui = 1, Non = 0
- Sans toutefois oublier de le prendre, avez-vous parfois eu du mal à vous rappeler de le prendre ? C'est cette question qui a été rajouté par l'Inserm.
 - Oui = 1, Non = 0
- Quand vous-vous êtes senti mieux, avez-vous arrêté de le prendre ?
 - Oui = 1, Non = 0
- Si vous-vous êtes senti moins bien à cause de votre médicament, avez-vous arrêté de le prendre ?
 - Oui = 1, Non = 0
- Pensez-vous avoir respecté un nombre d'heures régulier entre chaque prise ?
 - Oui = 0, Non = 1

Un patient est alors considéré comme non observant quand son score est supérieur ou égal à 1. Résumons maintenant dans le tableau qui suit les résultats obtenus :

	Pharmacies témoins	Pharmacies expérimentatrices		
		Refus de la délivrance unitaire	Déconditionnement	
			Sans	Avec
Non observance (score ≥1)	23.97%	9.09%	24.42%	17.68%

Tableau 8 : Taux de non observance obtenus grâce à l'échelle de Morisky (ARS, 2015)

Pour discuter de ces résultats, nous ne tiendrons pas compte des 9.09% de patients non observants parmi ceux ayant refusé la délivrance unitaire. En effet leur nombre réduit (11) rend impossible l'interprétation de statistiques.

En revanche, on constate qu'entre les pharmacies témoins et les patients n'ayant pas eu besoin de déconditionnement le pourcentage de non-observance est similaire (23.97 vs 24.42 %). Cependant les patients ayant bénéficié d'un déconditionnement présentent une meilleure observance.

En conclusion, ces premiers résultats sont encourageants et démontrent un intérêt à la délivrance unitaire des antibiotiques. Il faut cependant garder à l'esprit que l'échantillon de patients questionnés n'est pas forcément représentatif. En effet il faudra attendre le rapport complet de l'INSERM fin 2017 pour pouvoir véritablement tirer les leçons de cette expérimentation et y donner suite ou pas.

IV.3.3 DISCUSSION AUTOUR DE L'EXPERIMENTATION

En attendant ce rapport définitif, nous pouvons néanmoins peser le pour et le contre de cette expérimentation.

Parmi les points négatifs nous retrouvons :

- Le faible engouement des pharmacies d'officine pour l'expérimentation. En effet à la base l'Inserm comptait recruter 600 pharmacies et devant le manque de volontaires l'objectif a été revu à la baisse ; seulement 100 pharmacies sont au final concernées. Comparées aux 22 000 officines sur le sol français, c'est très peu (moins de 0.5%).
- La charge administrative pour les pharmaciens et leurs équipes. En effet de nombreux dossiers sont à remplir avant de les transmettre à l'Inserm, au jour le jour. Bien que de telles contraintes soit quasi-systématique dans ce genre de démarche, on peut tout à fait penser que certains pharmaciens, intéressés par le projet, ne se sont au final pas impliqués par peur d'une surcharge administrative.
- D'un point de vue statistique, il est regrettable que les refus de délivrance à l'unité et d'enquête téléphonique ne soient pas comptabilisés : cela rend l'acceptation des patients beaucoup plus difficile à mesurer, si jamais l'expérimentation venait à s'étendre.

Mais l'expérimentation présente également des points forts :

- C'est la première de ce genre en France et elle va très probablement ouvrir la voie à d'autres tests permettant d'adapter notre façon de travailler afin de mieux répondre aux attentes des patients.
- Nous l'avons développé au début de ce travail, l'usage des antibiotiques doit être repensé. D'une façon ou d'une autre, l'expérimentation tente d'apporter une réponse directe à cette problématique.
- Les premiers résultats, même considérés avec prudence de par le petit échantillonnage interrogé, sont encourageants et montrent une amélioration de l'observance par les patients.
- De plus, mathématiquement, si l'on procédait tous ainsi un jour, le gaspillage de médicaments et l'automédication seraient grandement réduits.

Nous avons terminé ce tour d'horizon sur l'antibiothérapie en France et les problématiques que celle-ci soulève et nous avons détaillé une expérimentation prometteuse.

Dans la deuxième partie de cette thèse, nous allons essayer de démontrer les intérêts d'une dispensation officinale mieux contrôlée, plus en accord avec les prescriptions médicales. En effet d'autres mésusages médicamenteux pourraient être évités par une délivrance repensée. Pour ce faire nous allons étudier les méthodes qui permettent aux équipes officinales de réaliser des dispensations à l'unité de manière plus simple qu'en découplant les blisters.

DEUXIEME PARTIE : IATROGENIE EN FRANCE ET ATTENTES DES PATIENTS

Dans cette deuxième partie nous allons essayer de démontrer les bénéfices potentiels pour la santé publique mais aussi les limites d'une éventuelle évolution de notre méthode de délivrance. Ensuite nous développerons les résultats d'un questionnaire réalisé auprès de patients ayant pour but de mesurer leurs attentes en termes de dispensation à l'officine

I LES INTERETS ET LES LIMITES D'UNE DISPENSATION REPENSEE

Il est primordial de constater que les différents médicaments que nous délivrons en officine présentent des risques pour le patient en cas de mésusage, malgré les apports indiscutables qu'ils amènent. La iatrogénie médicamenteuse désigne les effets indésirables provoqués par les médicaments. Elle regroupe des symptômes très divers depuis la simple fatigue jusqu'à l'hémorragie digestive ou la fracture de la hanche.

I.1 LA IATROGENIE MEDICAMENTEUSE

I.1.1 LES TYPES DE IATROGENIES

Sous ce terme on retrouve :

- Des effets iatrogéniques inévitables : les effets indésirables des médicaments eux-mêmes, qui sont indiqués dans la notice (comme la bradycardie pouvant être induite par un bêtabloquant par exemple) et les réactions allergiques du patient notamment.
- Des effets iatrogéniques évitables : ceux liés aux interactions entre les médicaments en cas de poly-médication, très fréquente chez le sujet âgé, et ceux entraînés par un mésusage du médicament.

C'est ce dernier cas qui nous intéresse ici : en effet éviter ces accidents iatrogéniques fait partie de nos missions de base en tant que pharmacien d'officine. Déceler les interactions possibles entre les médicaments quand un patient présente une ordonnance est la première chose à faire et je pense que nous y sommes tous sensibles.

En revanche les accidents dus à un mésusage d'un ou de plusieurs médicaments sont impossibles à prévoir au comptoir. Dans l'état actuel des choses, notre mission est de s'assurer que le patient ait bien compris son traitement, son utilité et ses modalités de prises. Cependant nous devons réfléchir à de nouvelles solutions pour éviter au maximum ces effets néfastes.

I.1.2 LA IATROGENIE MEDICAMENTEUSE EN FRANCE

La iatrogénie touche principalement les sujets âgés. D'un point de vue médical, sont considérés comme âgés :

- Les sujets de plus de 65 ans et poly-pathologiques.
- Les sujets de plus de 75 ans.

En France plus de 19% de la population a plus de 65 ans (INSEE, 2017). Ces patients consomment 44% des médicaments délivrés en ville. Des études menées par la Haute Autorité de Santé (Legrain S., 2005) ont démontré qu'après 65 ans la survenue d'effets indésirables médicamenteux est deux fois plus fréquente, et qu'elle est à l'origine de plus de 10% des hospitalisations chez le sujet âgé. Après 80 ans ce chiffre monte à 80%.

Le sujet âgé présente plusieurs facteurs de risques :

- Les modifications physiologiques et la baisse de l'activité rénale dues à son âge.
- Les poly-pathologies, qui entraînent de fait une poly-médication.
- La dénutrition, qui touche entre 4 et 10% des sujets âgés à domicile, entraîne une augmentation de la fraction libre active des médicaments (Raynaud-Simon A., 2008).

Cependant on estime que deux tiers des effets indésirables médicamenteux pourraient être évités (Afssaps, 2005), ils sont en effet souvent imputables à :

- Une mauvaise indication.
- Des interactions médicamenteuses non décelées.
- Une posologie non adaptée.
- L'automédication.
- Une mauvaise observance du traitement.

I.1.3 LA SYMPTOMATOLOGIE DES ACCIDENTS MEDICAMENTEUX

Nous allons ici dresser rapidement la liste des différentes conséquences que peuvent avoir les accidents médicamenteux.

Les chutes et les malaises

D'après la Société Française de Documentation et de Recherche en Médecine Générale (SFDRMG, 2005) plus de 2 millions de personnes âgées chutent en France tous les ans, et environ 5% de ces chutes entraînent des fractures. Outre les chutes liées au vieillissement physiologique et aux facteurs environnementaux (altération des fonctions d'équilibre, troubles de la vue, chaussures inadaptées...) certaines chutes sont favorisées par la prise de médicaments de par leur mécanisme d'action, notamment :

- Les psychotropes.
- Les antihypertenseurs.
- Les aminosides.
- Les antidiabétiques.
- Les antiarythmiques digitaliques.
- Les vasodilatateurs.

La confusion mentale

Le syndrome confusionnel est défini par un trouble aigu de la conscience associé à des modifications de l'attention, de la cognition, des troubles perceptifs et caractérisé par une fluctuation de cet état au cours d'une même journée. Dans les cas de confusion chez le sujet âgé une recherche de cause médicamenteuse doit être effectuée, en cherchant en particulier des benzodiazépines, des anticholinergiques ou encore des hypoglycémiants (HAS, 2009).

Parmi les autres symptômes courants on note : les troubles digestifs, les symptômes anticholinergiques, l'insuffisance rénale ou encore des troubles du métabolisme hydro-électrolytique.

Après ce rapide résumé de la iatrogénie en France nous allons développer deux exemples mettant concrètement en lumière cette problématique : d'abord les anti-vitamine K puis le zolpidem. Délivrés très fréquemment ces produits présentent en effet un risque iatrogénique majeur. Une dispensation repensée pourrait-elle l'amoindrir ? Ou faut-il au contraire envisager d'autres solutions ?

I.2 PREMIER EXEMPLE : LES ANTI VITAMINE K

I.2.1 LES MEDICAMENTS AVK

Les médicaments AVK commercialisés en France sous forme orale sont les coumariniques et les dérivés de l'indanedione.

Les coumariniques regroupent l'acénocoumarol commercialisé sous le nom de Sintrom® et Minisintrom® et la warfarine commercialisée sous le nom de Coumadine®.

Un dérivé de l'indanedione, la fluindione, est commercialisé sous le nom de Previscan®.



Figure 18 : Présentation des différents AVK disponibles en France (Omedit, 2015)

Ils sont indiqués dans : la prévention des complications thrombo-emboliques des cardiopathies emboligènes et des infarctus du myocarde compliqués, le traitement des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires, ainsi que la prévention de leur récidive.

On peut résumer ces informations dans le tableau suivant :

Famille pharmacologique	Dénomination commune internationale	Nom commercial	Indications
Coumarinique	Acénocoumarol	Sintrom® 4 mg, comprimé quadrisécable	<ul style="list-style-type: none"> Cardiopathies emboligènes : prévention des complications thrombo-emboliques en rapport avec certains troubles du rythme auriculaire (fibrillations auriculaires, flutter, tachycardie atriale), certaines valvulopathies mitrales, les prothèses valvulaires.
		Minisintrom® 1 mg, comprimé sécable	
	Warfarine	Coumadine® 2 mg, comprimé sécable	
		Coumadine® 5 mg, comprimé sécable	
Dérivés de l'indanedione	Fluindione	Previscan® 20 mg, comprimé sécable	<ul style="list-style-type: none"> Prévention des complications thrombo-emboliques des infarctus du myocarde compliqués : thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène..., en relais de l'héparine. Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leurs récidives, en relais de l'héparine.

Tableau 9 : Famille, molécules, non commerciaux et indications des AVK (ANSM, 2014)

I.2.2 MECANISME D'ACTION ET PHARMACOLOGIE DES AVK

La vitamine K est une vitamine liposoluble apportée par l'alimentation (20%) ou synthétisée par la flore intestinale (80%). Son absorption est étroitement liée à la fonction biliaire.

Physiologiquement elle joue un rôle essentiel dans la maturation de certains facteurs de la coagulation :

- Le facteur IX de la voie endogène.
- Le facteur (VII) de la voie exogène.
- Les facteurs II et X du tronc commun.

Le mécanisme d'action de la vitamine K peut être résumé par ce schéma :

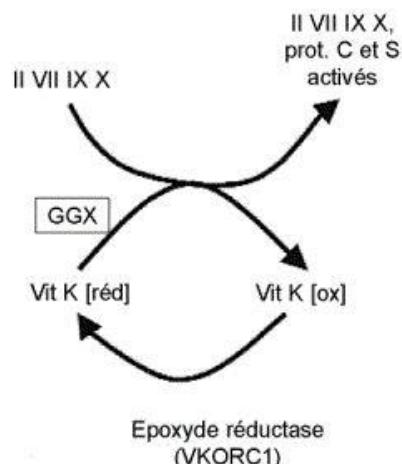


Figure 19 : Mécanisme d'action simplifié de la vitamine K (Bensusiglio J., Desmeules P. et al. 2007)

Les anti-vitamines K vont intervenir sur la vitamine K époxyde réductase (VKORC1). Cette enzyme permet la conversion de la vitamine K oxydée (inactive) en vitamine K (active), ainsi le blocage de la VKORC1 par les AVK réduit le taux circulant de vitamine K sous sa forme réduite et diminue donc la quantité de facteurs de coagulation actifs. Les AVK ont ainsi un effet anticoagulant indirect.

La demi-vie des facteurs de coagulation dépendant de la vitamine K (Afssaps, 2011) varie de 6 heures (facteur VII, protéine C) à 2 ou 3 jours (facteur X et II).

Après administration d'AVK, les premiers facteurs dont les activités diminuent sont ceux dont la demi-vie est la plus courte, tandis que les derniers seront ceux dont la demi-vie est la plus longue. C'est pourquoi l'équilibre d'un traitement par AVK, demande plusieurs jours.

L'action anticoagulante peut persister 3 à 4 jours après l'arrêt du traitement.

La résorption, l'élimination et la demi-vie d'un produit sont des paramètres importants car ils déterminent le mode d'administration du produit et le nombre de prises quotidiennes, afin de maintenir l'efficacité du traitement.

Les AVK se distinguent par :

- Une résorption digestive complète.
- Une métabolisation hépatique (expliquant un grand nombre d'interactions médicamenteuses).
- L'élimination dans les urines.

Ils ont en moyenne une demi-vie de l'ordre de 30 heures.

Ces différents paramètres pharmacocinétiques font que les anti-vitamines K se prennent par voie orale à raison d'une à deux prises par jour.

I.2.3 LE RISQUE HEMORRAGIQUE

Malgré les différentes recommandations et actions menées par l'ANSM pour limiter les accidents liés aux AVK (entretiens pharmaceutiques, nouveau comprimé rose pour le Préviscan® afin d'éviter de le confondre avec d'autres comprimés par exemple) les AVK sont encore aujourd'hui impliqués dans de nombreux accidents graves.



Figure 20 : Nouvelle présentation du Préviscan® (Forum santé pharmacie, 2015)

Les enquêtes ENEIS 1 et 2 (Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques, 2010) mettent en évidence que les AVK arrivent en France au premier rang des médicaments responsables d'accidents iatrogènes graves : ils sont en effet responsables de 30 à 40% des événements indésirables graves liés au médicament. Ces mêmes études montrent également un souci au niveau de la connaissance du traitement par le patient : en effet 66% déclarent ne pas savoir qu'un saignement doit les alerter.

Une étude menée par IMS Health France et le CRIP (Delval D., Bildstein V., 2014) met par ailleurs en lumière le faible taux d'observance des patients dans le cadre de pathologies vasculaires et de prises d'AVK : ce taux est en effet de 40%.

Au comptoir de l'officine c'est d'ailleurs un constat malheureusement fréquent, il est courant qu'un patient nous explique souvent oublier la prise de son AVK ou mal le prendre, plusieurs raisons sont souvent invoquées :

- L'oubli pur et simple.
- Le schéma thérapeutique trop compliqué : certaines prescriptions sont en effet basées sur des schémas de deux voire trois jours avec une prise différente chaque jour (par exemple J1 : 1cp, J2 : 1/2cp, J3 : 3/4cp). Ces prescriptions ont bien entendu pour but d'équilibrer au mieux l'INR, mais certains patients s'y perdent vite et risquent alors un surdosage ou bien à l'inverse un sous dosage.
- La pause volontaire : le patient ne prend plus son traitement pendant quelques jours après avoir saigné lors d'un brossage de dent par exemple, pour « attendre que ça passe » plutôt que d'aller consulter le médecin qui lui dictera la marche à suivre.

De plus l'étude EMIR (CRPV de Bordeaux, 2007) estimait en 2007 que 5 000 décès par an en France étaient liés aux hémorragies sous AVK (aucune étude plus récente ne permet d'actualiser ce chiffre mais on note ici un véritable enjeu de santé publique).

Bien entendu d'autres effets indésirables moins graves peuvent survenir au cours d'un traitement par AVK (réactions allergiques notamment cutanées, diarrhées...) et tout un suivi biologique est nécessaire notamment par l'INR. Le but ici n'est pas de réaliser un exposé complet sur les AVK mais de mettre en relation le risque que présentent ces médicaments, très souvent prescrits, et le lien de cause à effet entre mauvaise observance et survenue d'accidents graves.

Ainsi, en plus des conseils donnés par le médecin et l'équipe officinale lors de la délivrance, il semble assez logique qu'une délivrance repensée pourrait être bénéfique dans certains cas, notamment dans le cadre d'un schéma thérapeutique sur plusieurs jours, et pourrait éviter des surdosages menant potentiellement à une hospitalisation voire à un décès.

I.3 : DEUXIEME EXEMPLE : LE ZOLPIDEM

I.3.1 LA MOLECULE

Le zolpidem est commercialisé en France depuis 1988 (Autorisation de mise sur le marché obtenue le 9 juin 1987) sous le nom de marque Stilnox®, classé sur la liste I des substances vénéneuses. Le comprimé est sécable et est dosé à 10mg (Thériaque, 2017).



Figure 21 : Présentation du Stilnox® (Altercode, 2012)

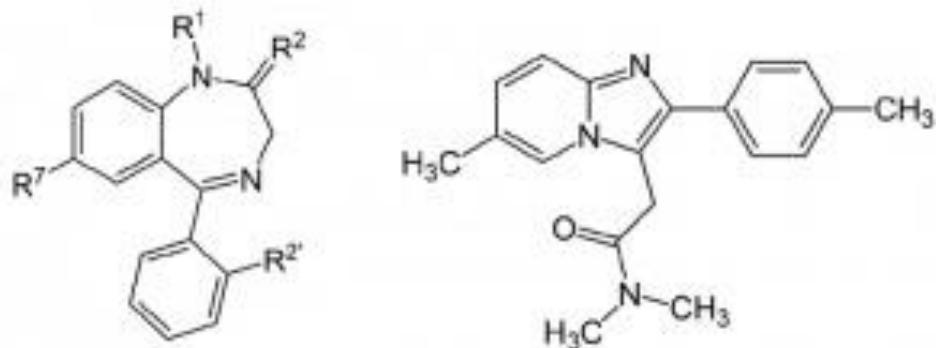
Son indication est l'insomnie transitoire ou occasionnelle, à raison d'un comprimé de 10mg le soir au coucher, voire 5mg chez les personnes âgées notamment. La durée de traitement recommandée va de quelques jours à quatre semaines.

Le zolpidem est une molécule très fréquemment prescrite, un rapport de l'ANSM de 2014 (ANSM, 2014) place en effet la molécule à la 14^{ème} place des médicaments les plus vendus en France en 2013 en quantité. C'est l'hypnotique le plus délivré en France et représente même le 3^{ème} médicament générique le plus vendu en France, avec 20 millions de boîtes en 2013, ce qui représente 2,4% du marché du générique.

Sur le plan chimique, le zolpidem est une imidazopyridine hypnotique apparentée aux benzodiazépines. Ses différents effets sont les mêmes que ceux des autres benzodiazépines qualitativement, en effet le zolpidem est :

- Myorelaxant.
- Anxiolytique.
- Sédatif.
- Hypnotique.
- Anticonvulsivant.
- Amnésiant.

L'effet prédominant obtenu (et recherché) est l'effet sédatif



Structure générale des benzodiazépines

Zolpidem

Figure 22 : Structure chimique des benzodiazépines et du zolpidem

I.3.2 MECANISME D’ACTION ET PHARMACOLOGIE DU ZOLPIDEM

C'est au niveau des récepteurs GABAa (Acide Gamma Amino Butyrique) que le zolpidem agit. Le GABA est un neuromédiateur inhibiteur du système nerveux central (Bacon E., Viennot F., 1990).

Pour expliquer le mécanisme d'action du zolpidem il faut tout d'abord présenter rapidement le récepteur GABAa, en particulier pour pouvoir différencier son action de celle des benzodiazépines classiques.

Les récepteurs GABAa sont des récepteurs canaux, qui vont présenter deux configurations possibles : ouverte ou fermée. Deux molécules de GABA doivent se fixer au récepteur pour permettre son ouverture qui entraîne une entrée massive d'ions chlorures dans la cellule sur laquelle le récepteur est fixé (le plus souvent la cellule post-synaptique mais aussi parfois des cellules gliales).

Cette entrée de chlore va engendrer une hyperpolarisation de la cellule et ainsi diminuer son excitabilité : c'est pourquoi le GABA est un neuromédiateur inhibiteur du système nerveux central.

Le récepteur canal est constitué de différentes sous-unités au nombre de 5 et différents sous-types existent pour chaque unité. Cette caractéristique apporte aux récepteurs GABAa une hétérogénéité de structure et une hétérogénéité pharmacologique. On dénombre :

- 2 sous-unités α parmi les 6 sous types α existants sur lesquelles va agir le zolpidem.
- 2 sous-unités β parmi les 3 sous types β existants sur lesquelles le GABA va se fixer.
- 1 sous-unité γ parmi les 3 sous types γ existants.

De plus ces récepteurs possèdent également des sites spécifiques de fixation pour l'alcool, les stéroïdes, les barbituriques et pour les benzodiazépines ou apparentés.

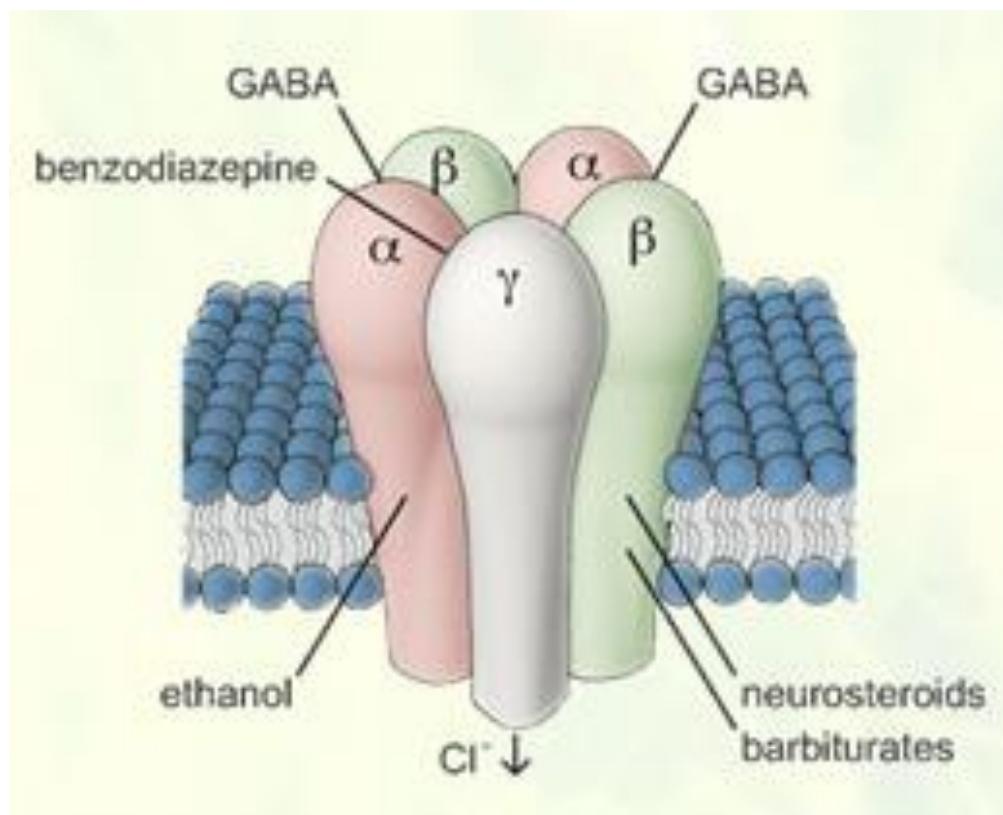


Figure 23 : Structure générale des récepteurs GABAa

Les sous unités α sont donc les sites de fixations du zolpidem, mais aussi des benzodiazépines classiques. La différence se fait au niveau des sous types, il existe en effet deux types de récepteurs aux benzodiazépines couplés aux récepteurs GABAa : le récepteur $\omega 1$ (lié au sous-type $\alpha 1$) et le récepteur $\omega 2$ (lié aux sous-types $\alpha 2$, $\alpha 3$ et $\alpha 5$).

Les benzodiazépines se fixent sur toutes les unités (récepteur $\omega 1$ ou $\omega 2$) alors que le zolpidem, apparenté aux benzodiazépines, présente une forte affinité pour le récepteur $\omega 1$, il est donc plus sélectif que les benzodiazépines classiques et cela explique leur différence d'action.

Quand les molécules de zolpidem sont fixées sur les récepteurs GABA_A, ceux-ci changent de conformation et leur affinité pour le GABA est accrue, l'ouverture des canaux est donc favorisée et il y a potentialisation des effets neuro-inhibiteurs du GABA.

Au niveau pharmacocinétique, le zolpidem atteint sa concentration plasmatique maximale en 0,5 à 3h, c'est donc une action rapide, qui explique la prise au moment du coucher. Sa demi-vie d'élimination plasmatique est en moyenne de 2,4h (0,7 à 3,5h).

Son élimination se fait sous forme de métabolites inactifs (grâce à un métabolisme hépatique) dans les urines (60%) et les fèces (40%) (Vidal).

I.2.3 EFFETS INDESIRABLES DU ZOLPIDEM

Même s'il est relativement bien toléré par rapport aux benzodiazépines classiques quand il est prescrit et pris de la bonne façon, le zolpidem possède des effets indésirables. Ceux-ci peuvent être généraux (asthénie, vertiges, céphalées...), cutanés (éruptions cutanées, prurit, urticaires), gastro-intestinaux (diarrhée, nausée, vomissement, douleurs abdominales), de rares cas d'augmentation des enzymes hépatiques, de diplopie, d'œdème de Quincke ou d'angio-œdèmes sont également à noter (Vidal).

Mais les effets indésirables qui nous intéressent ici sont ceux qui concernent la fonction neurologique. On constate :

- Des troubles cognitifs : amnésie antérograde, confusion mentale, troubles de la conscience.
- Des troubles du comportement : agitation, agressivité, anxiété, ataxie, cauchemars, délire, dépression, euphorie, hallucination, irritabilité, trouble de la libido, nervosité, psychose, somnambulisme.
- Des effets de tolérance : surviennent principalement lors des traitements longs et/ou à doses élevées. L'effet du zolpidem, comme c'est le cas pour les benzodiazépines, peut diminuer progressivement en cas d'administration régulière pendant plusieurs semaines.
- Dépendance physique et psychique : elle peut apparaître suite à un arrêt brutal du traitement ou bien lors d'un traitement prolongé. Cette dépendance peut engendrer un syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement avec un phénomène de rebond.

1.2.4 UTILISATION DETOURNÉE ET ADDICTION AU ZOLPIDEM

Les effets indésirables que nous venons de détailler entraînent des comportements déviants par rapport au zolpidem, comportements contre lesquels nous devons lutter, surtout en considérant le nombre de boîtes délivrées chaque année.

Il faut ici différencier deux cas, comme le montre l'enquête d'addicto-vigilance réalisée par le Centre d'Evaluation et d'Information des Pharmacodépendances de Nantes en 2011 (CEIP de Nantes, 2013) :

- Certaines personnes font un mésusage du zolpidem à cause de la tolérance et des effets de dépendances : après avoir commencé à suivre leur traitement de la bonne manière (10mg par jour au coucher) ils commencent à augmenter les doses, en prenant un comprimé et demi voire deux en se couchant, en accord avec le médecin ou parfois par eux-mêmes.
- D'autres détournent totalement la molécule et l'utilisent à des fins récréatives comme une drogue, à la recherche d'effets positifs variés. Dans ce cadre le comprimé est pris plus ponctuellement mais à grande dose (parfois jusqu'à 100mg par prise), par voie orale ou bien directement en injection intraveineuse.

Pour se procurer du zolpidem ces personnes utilisent plusieurs méthodes : parfois en achetant le produit dans la rue auprès de dealers ou bien sur internet sans être sûr de la qualité du produit, d'autres pratiquent ce que l'on appelle le nomadisme médical. Cette méthode consiste à consulter plusieurs médecins tous les mois et à se présenter dans différentes pharmacies avec les différentes ordonnances, cependant la généralisation du dossier pharmaceutique au sein des officines rend la pratique délicate.

Autre moyen d'obtention : l'usage de fausses ordonnances. En effet, à l'ère des ordonnances réalisées sur informatique, il suffit d'un simple ordinateur pour réaliser une fausse ordonnance parfois non repérable au comptoir. Il suffit alors aux fraudeurs de se présenter dans différentes pharmacies, et même si là aussi le dossier pharmaceutique endigue un peu le phénomène, il n'est pas rare d'avoir des signalements de personnes usant de fausses ordonnances par les conseils régionaux des pharmaciens ou bien par la sécurité sociale directement. Un cahier de l'ordre national des pharmaciens publié en 2015 explique d'ailleurs que le zolpidem était en 2012 la première substance active faisant l'objet d'ordonnances suspectes, avec 24,7% des citations.

1.2.5 LES SOLUTIONS APPORTEES

Face à ses différents problèmes plusieurs solutions sont apportées :

- Tout d'abord une baisse du taux de remboursement. Suite à une réévaluation de l'intérêt thérapeutique du zolpidem par la commission de transparence de l'HAS en 2014 celui-ci n'est plus remboursé qu'à 15% depuis le 1^{er} Décembre 2014, en application d'un avis publié au journal officiel le 14 Novembre 2014 (UNCAM, 2014).
- Enfin, un arrêté du 7 Janvier 2017 (Ministère des affaires sociales et de la santé, 2017) prévoit qu'à partir du 10 avril 2017 une partie de la réglementation relative aux stupéfiants sera appliquée aux médicaments à base de zolpidem qui devront être prescrits sur ordonnance sécurisée, en toutes lettres. Cependant, il n'y aura pas d'obligation pour le patient de présenter l'ordonnance au pharmacien dans les 3 jours suivant la date de prescription pour la délivrance de la totalité de son traitement. De son côté, le pharmacien n'aura pas l'obligation d'archiver une copie des ordonnances pendant 3 ans. En effet les médicaments à base de zolpidem administrés par voie orale sont soumis aux dispositions des articles R. 5132-5, R. 5132-29 et R. 5132-33 du code de la santé publique. Ces articles disposent respectivement de : l'usage d'une ordonnance sécurisée pour les produits stupéfiants, la nécessité de la rédiger en toutes lettres et de l'interdiction d'un chevauchement.

Ces différentes solutions appliquées à l'exemple, ou plutôt au contre-exemple du zolpidem démontrent que la délivrance unitaire n'est pas la solution à tous les différents problèmes auxquels la délivrance en officine peut être confrontée. Il semble important de nuancer ainsi les apports potentiels de ce mode de délivrance avant d'y revenir plus longuement à la fin de ce travail.

II. QUESTIONNAIRE AUPRES DES PATIENTS

Avant de s'intéresser aux différents moyens que nous pourrions mettre en place à l'officine pour délivrer les médicaments à l'unité, je vais exposer ici les résultats d'un questionnaire que j'ai réalisé auprès des patients dans différentes officines. Le questionnaire étant réalisé au comptoir, il s'est voulu assez court pour ne pas faire attendre trop longtemps les patients faisant la queue à la pharmacie. En moyenne 4 à 5 minutes suffisaient, en comptant le temps nécessaire aux différentes explications données. Ce questionnaire a été réalisé au sein de trois officines de quartier, au Havre (76). Le milieu sondé est donc urbain, il faudrait certainement sonder les patients issus de milieux ruraux, voire de centres commerciaux. Ceci constitue un biais dans les résultats qui sont cependant sans ambiguïté.

Il paraissait en effet important de mesurer l'intérêt ou non des patients pour ce genre de pratique, ainsi je leur ai posé les questions suivantes :

- 1- Êtes-vous au courant qu'une expérimentation de délivrance à l'unité a été menée en France pour certains antibiotiques ?
- 2- Vous est-il déjà arrivé de mal prendre un médicament prescrit par le médecin ? (Oubli d'une dose ou double prise par exemple)
- 3- Avez-vous déjà dû jeter des médicaments prescrits sur ordonnance non utilisés ?
- 4- Utilisez-vous parfois des médicaments sur ordonnance sans en parler au médecin ou au pharmacien ?
- 5- Seriez-vous favorable à une généralisation de la délivrance à l'unité des médicaments ?
- 6- Cela serait-il utile pour vous ?
- 7- Feriez-vous confiance à votre pharmacie pour réaliser cette délivrance ?

J'ai pu réaliser ce questionnaire auprès de 596 patients, parmi eux 256 hommes et 340 femmes.

La répartition au regard de l'âge est la suivante :

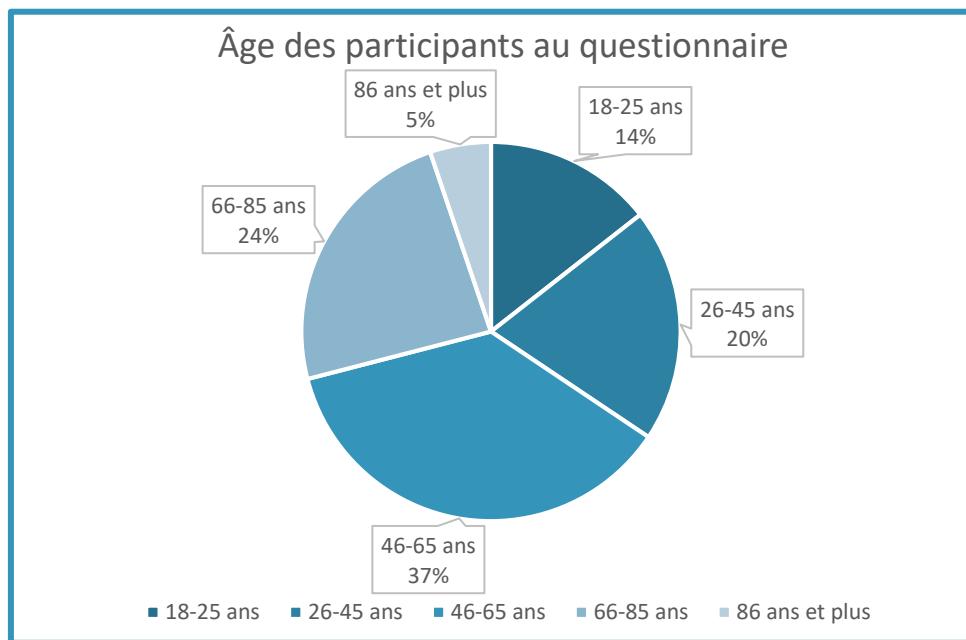


Figure 24 : Répartition des participants au questionnaire en fonction de leur âge

Êtes-vous au courant qu'une expérimentation de délivrance à l'unité a été menée en France pour certains antibiotiques ?

Cette question avait pour but d'évaluer la médiatisation de l'expérimentation.

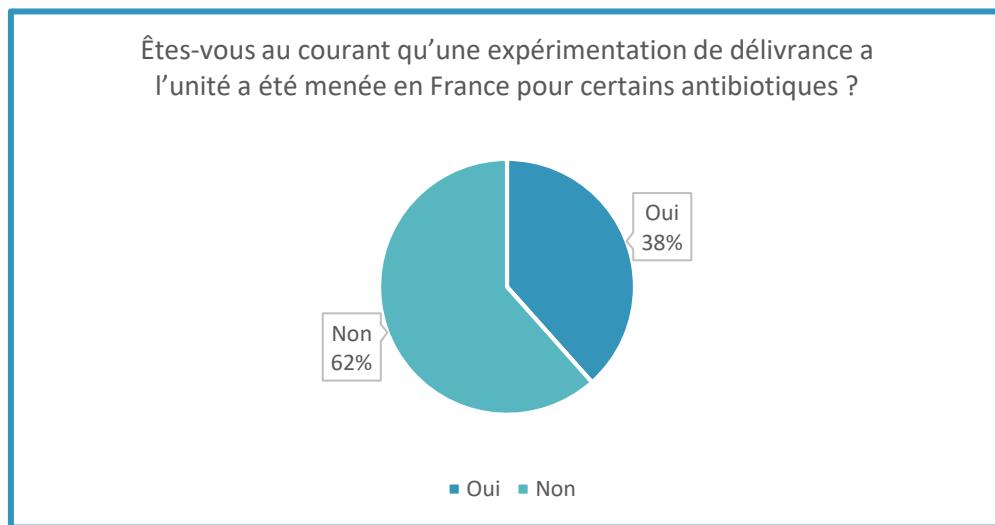


Figure 25 : Appréciation de la connaissance ou non de l'expérimentation de délivrance unitaire des antibiotiques

Ainsi, moins de la moitié des participants était au courant de l'expérimentation. J'ai pu noter ici une répartition des réponses différentes en fonction de l'âge du patient : les plus jeunes étaient majoritairement au courant (70% des 18-25 ans et 56% des 26-45 ans) et me disaient l'avoir lu sur internet.

Quelque que soit la réponse donnée, avant de passer à la suite du questionnaire l'expérimentation était brièvement expliquée, en axant surtout sur l'intérêt pour le patient.

Vous est-il déjà arrivé de mal prendre un médicament prescrit par le médecin ?

Cette question mesure l'auto-évaluation des patients vis-à-vis de leur observance avant de parler de médicaments périmés ou d'automédication.

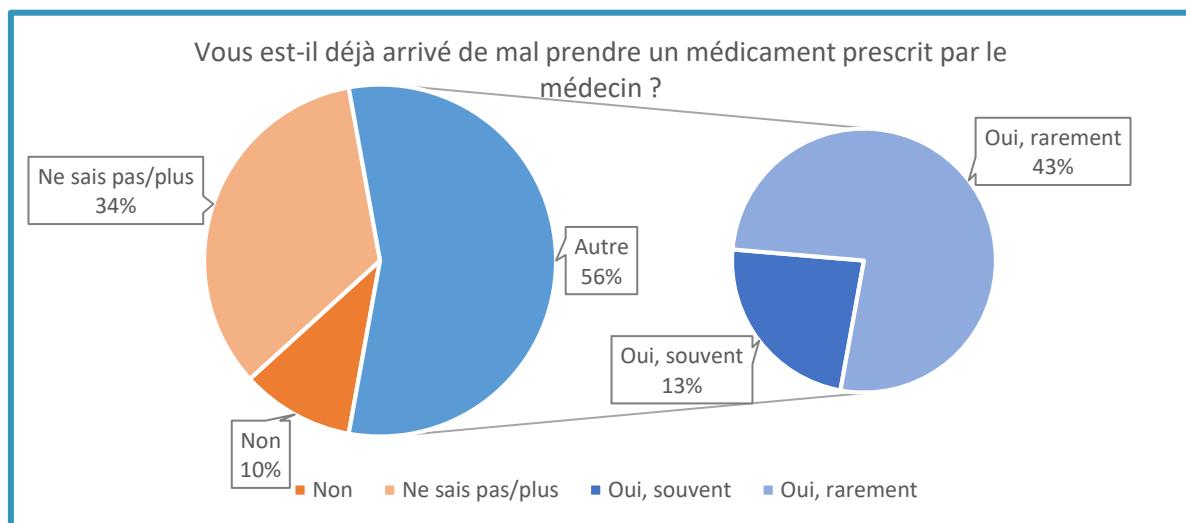


Figure 26 : Evaluation de l'automédication chez les répondants

Plus de la moitié des patients reconnaît avoir déjà mal pris un médicament sur ordonnance, et 13% indiquent que cela arrive fréquemment.

Avez-vous déjà dû jeter des médicaments prescrits sur ordonnance non utilisés ?

Cette question rentre directement dans notre sujet et aborde le thème du gâchis. Si les patients me répondaient oui, je posais une sous question : Jetés, parce que vous n'aviez pas pris tout votre traitement ou bien parce que les boîtes contenaient trop de médicaments ?

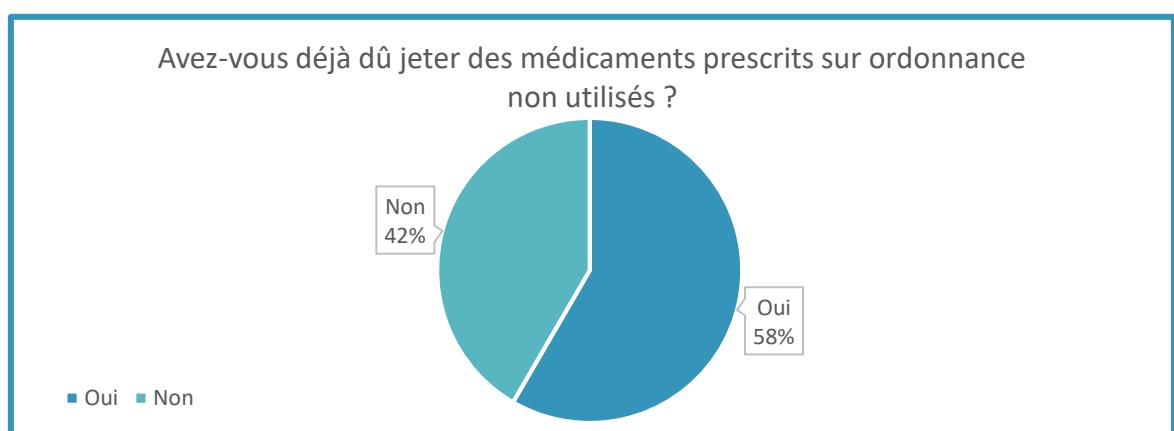


Figure 27 : Evaluation du nombre de médicaments jetés par les patients

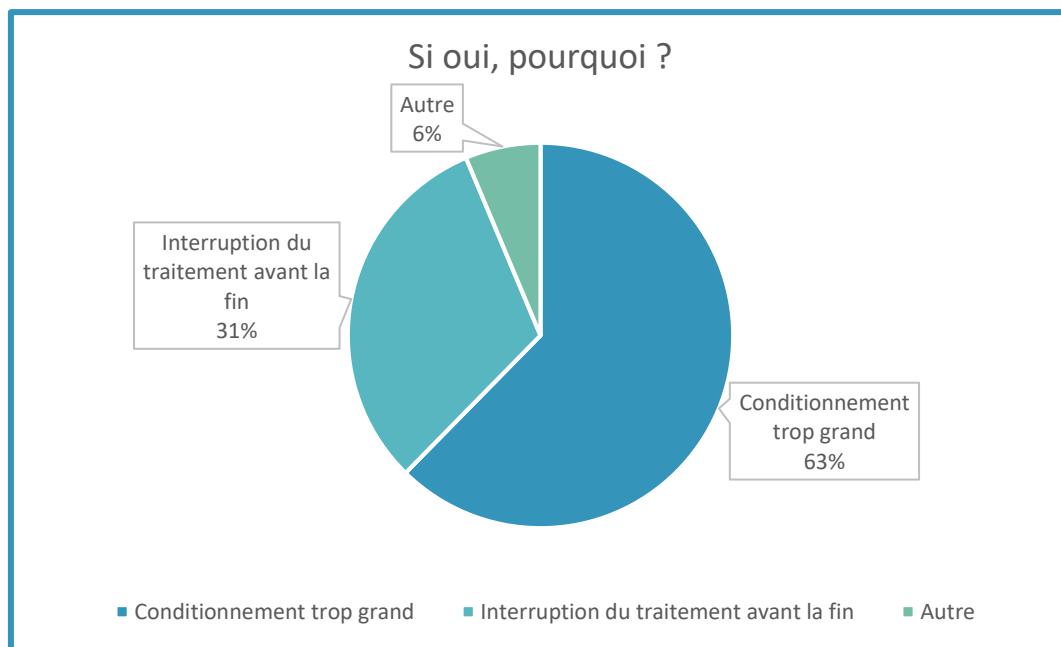


Figure 28 : Raisons évoquées lors d'un jet de médicaments

Ces réponses sont très intéressantes dans le cadre de la délivrance à l'unité : non seulement on note que plus de la moitié des patients ont déjà jeté des médicaments soumis à prescription et un conditionnement non adapté est à l'origine de 63% de ce gaspillage (ou dans le meilleur des cas d'une destruction via cyclamed).

Utilisez-vous parfois des médicaments sur ordonnance sans en parler au médecin ou au pharmacien ?

Nous l'avons vu dans la première partie, l'automédication est dangereuse sur de nombreux plans, que ce soit la création de résistances avec les antibiotiques mais aussi la survenue d'effets indésirables lors de la prise (notamment à cause d'interactions médicamenteuses).

Ainsi il m'a semblé pertinent d'aborder ce sujet dans le questionnaire. L'étude citée dans ma première partie montrait que 24,8% des patients interrogés avaient recours à l'automédication. Chez « nos » 596 patients, 179 disent avoir recours ce mode de consommation, soit environ 30%. Les principales causes invoquées sont les suivantes :

- Pathologie connue et fréquente : 52%
- Récidive d'une pathologie récente : 28%
- Médicament donné par un ami qui a « eu la même chose » : 8%
- Médicament donné à son enfant que l'on a contaminé : 5%
- Autre : 7%

Ces résultats sont semblables avec ceux de l'étude sus citée (Valentin F. 2012) et mettent une fois encore en évidence les usages parfois dangereux que les patients peuvent avoir des médicaments.

Seriez-vous favorable à une généralisation de la délivrance à l'unité des médicaments ?

Question importante ici également, après avoir parlé de l'expérimentation de délivrance à l'unité et avoir montré aux patients les soucis que peuvent parfois poser nos conditions de délivrance grâce aux questions précédentes beaucoup manifestent un intérêt certain pour une délivrance unitaire :

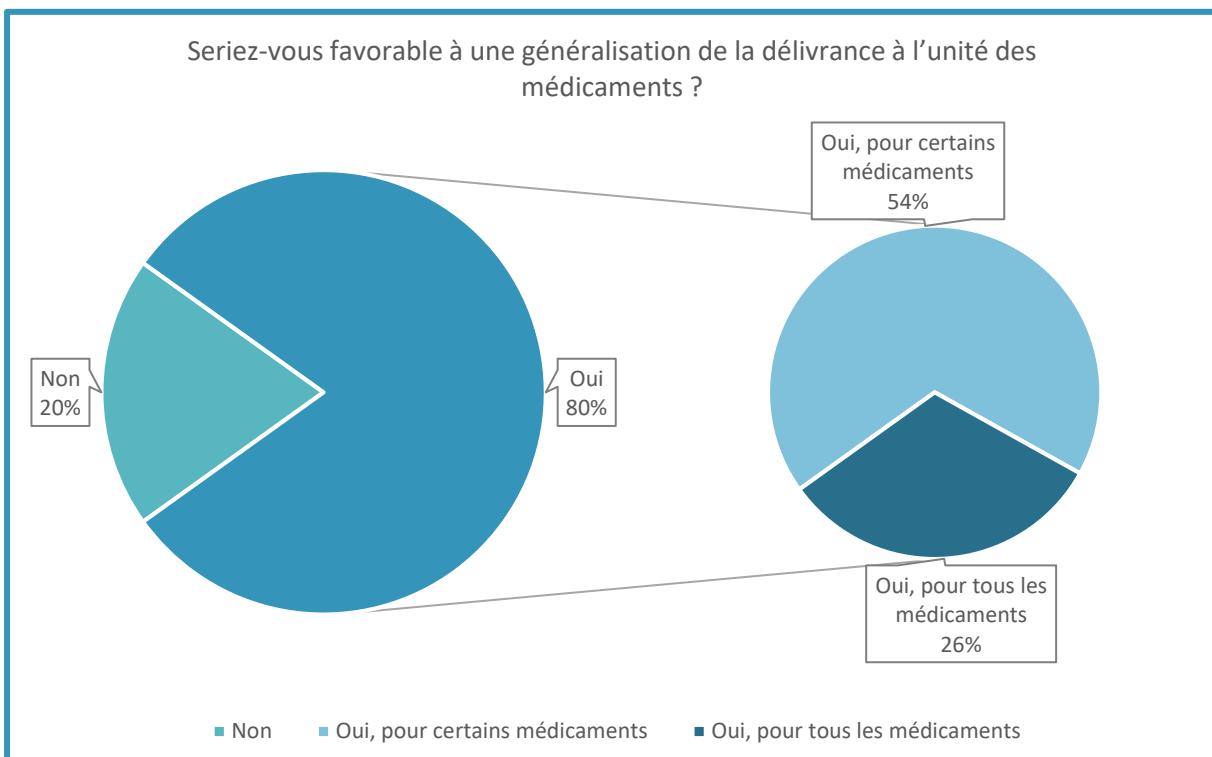


Figure 29 : Avis des patients sur la généralisation partielle ou totale d'une délivrance unitaire

Ainsi 80% des patients se montrent intéressés par la délivrance à l'unité, cependant il faut noter deux situations :

- 54% des patients trouvent cette optique intéressante pour les traitements de courte durée, concernant une pathologie ponctuelle.
- 26% des patients aimeraient une dispensation unitaire pour toutes leurs pathologies, y compris les chroniques.

Cela serait-il utile pour vous ?

Pour interpréter les résultats à cette question je vais détailler les réponses obtenues par tranche d'âge : en effet les plus jeunes, même s'ils trouvent le concept porteur, ne se sentent pas forcément concernés par la problématique de la délivrance unitaire. En revanche les patients les plus âgés y adhèrent plus largement.

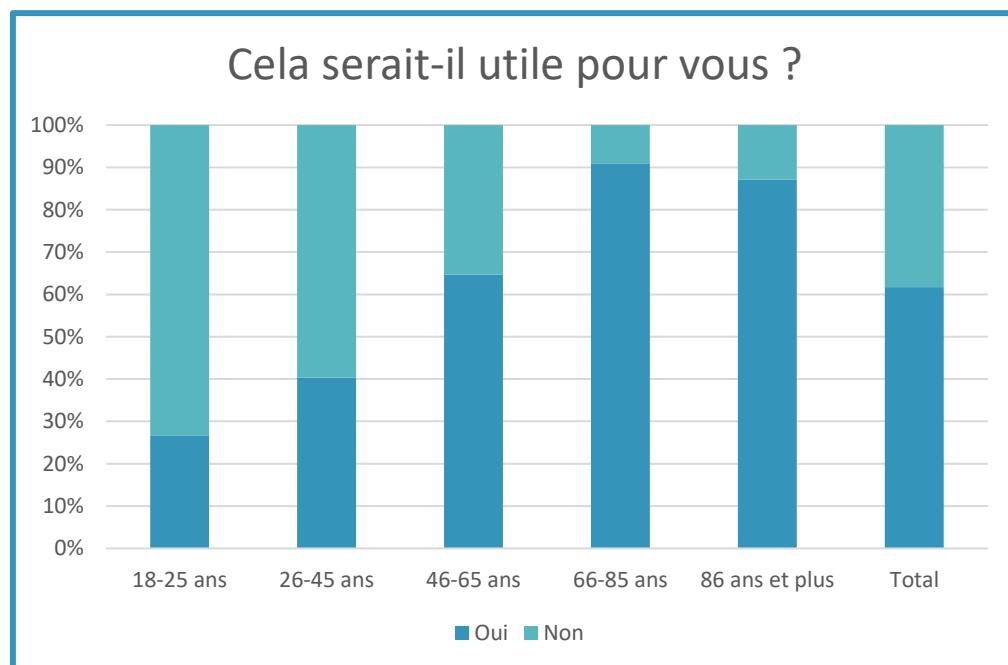


Figure 30 : Appréciation d'une utilité personnelle ou non par les patients répondants

On note bien que plus l'âge avance, plus les patients apprécieraient d'avoir certains ou tous leurs médicaments délivrés à l'unité. Même sur le global, plus de 60% des répondants y verrait un confort personnel.

Feriez-vous confiance à votre pharmacie pour réaliser cette délivrance ?

Dernière question, essentielle à mes yeux, savoir si nous aurions à l'officine le crédit des patients pour réaliser cette tâche. Les résultats sont nets : une très large majorité de ces derniers nous ferait confiance dans ce cadre : en effet la question recueille 96% de réponses positives.

Bilan du questionnaire :

Les patients sont au cœur de notre métier, je ne pouvais donc pas envisager de rendre un travail concernant une évolution potentielle de l'exercice de la pharmacie officinale sans les consulter d'une façon ou d'une autre.

Les résultats sont dans l'ensemble très encourageants : la délivrance unitaire apparaît majoritairement comme une bonne chose auprès des sujets interrogés, au moins pour certains traitements. Mais plus loin que cette problématique de délivrance, j'ai aussi pu constater lors de ces discussions que les gens ne sont pas réfractaires à la nouveauté. En leur expliquant bien les tenants et les aboutissants ils semblent en effet prêts à revoir leur mode de consommation de médicaments (moins de possibilité d'automédication par exemple).

De plus j'ai pu noter qu'à part une ou deux exceptions, tous les patients étaient heureux de pouvoir donner leur avis et de se sentir écoutés sur une question d'avenir.

Enfin, je n'ai pas la prétention que ce questionnaire soit représentatif de l'ensemble de la population française. En effet le nombre de répondants ne permet malheureusement pas d'établir une opinion fiable au niveau national mais met en lumière, je l'espère, une tendance positive sur notre sujet.

Dans la partie suivante nous allons aborder les différents moyens de proposer à nos patients la préparation de piluliers ou de semainiers, pouvant à la fois s'appliquer à certains traitements chroniques mais aussi aux traitements aigus.

**TROISIEME PARTIE : DISPENSER
AUTREMENT : QUELS SONT LES MOYENS
MIS A DISPOSITION DES OFFICINES ?**

Il est temps de nous intéresser maintenant aux différentes méthodes applicables à l'officine en vue d'une délivrance à l'unité, également appelée PDA (préparation des doses à administrer). Nous allons dans un premier temps nous pencher sur le cadre juridique actuel de cette délivrance en France puis passer en revue différents outils aujourd'hui utilisés en France, avant d'expliquer brièvement le fonctionnement des officines dans certains pays où la délivrance unitaire est la norme.

I. DEFINITION DE LA PDA

La PDA est définie comme ceci (Académie nationale de pharmacie, 2013) : 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 séquencement 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.

La PDA n'a pas de définition en tant que telle dans le Code de la Santé Publique

Mais la notion est évoquée dans l'Article R 4235-48 du CSP :

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

- *L'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale si elle existe*
- *La préparation éventuelle des doses à administrer*
- *La mise à disposition des informations et les conseils nécessaires au bon usage du médicament.*

II LE CADRE JURIDIQUE FRANÇAIS

Au niveau juridique deux cas sont à différencier :

- La PDA entre une officine et un EHPAD non doté de PUI
- La PDA entre une officine et un patient vivant à son domicile

II.1 LA PDA POUR LES EHPAD

Dans le premier cas, plusieurs textes de loi ont récemment été promulgués et permettent d'établir un cadre législatif autour de cette pratique, notamment l'article L. 5126-6-1 du CSP qui dispose ainsi :

« Les EHPAD concluent avec un ou plusieurs pharmaciens titulaires d'officine une ou des conventions relatives à la fourniture en médicaments des personnes hébergées en leur sein. La ou les conventions désignent un pharmacien d'officine référent pour l'établissement. Ces conventions précisent les conditions destinées à garantir la qualité et la sécurité de la dispensation pharmaceutique ainsi que le bon usage des médicaments en lien avec le médecin coordonnateur ».

Cet article permet donc un accord entre un EHPAD et une ou plusieurs officines. Le rôle de ces dernières sera alors de fournir l'établissement en médicaments pour les patients qui auront donné leur accord. Ces médicaments seront alors présentés en piluliers nominatifs. Un exemple de convention EHPAD-Officine se trouve en annexe 4 de ce document. Cette autorisation de la PDA a longtemps été au cœur de différentes procédures disciplinaires menées par l'Ordre des pharmaciens contre des pharmaciens réalisant des piluliers pour certains patients en établissement, faute d'encadrement juridique. Le principal motif retenu dans ces affaires se référait à l'article L. 5421-2 du Code de la santé publique :

« La commercialisation ou la distribution à titre gratuit ou onéreux, en gros ou au détail, d'une spécialité pharmaceutique ou de tout autre médicament fabriqué industriellement, sans autorisation de mise sur le marché ou lorsque cette autorisation est suspendue ou supprimée, est punie de 3750 euros d'amende ».

Et à l'article R. 4235-47 dudit Code :

« Il est interdit au pharmacien de délivrer un médicament non autorisé ».

Le souci soulevé ici est que l'AMM d'un médicament inclut le conditionnement de celui-ci. Ainsi déconditionner un comprimé et le délivrer sous un autre conditionnement revenait à donner un médicament sans AMM, ce qui est bien évidemment illégal.

Par exemple la Cour d'appel de Rouen (décision n°07/00580 du 29 Mai 2008) avait en effet jugé que le déconditionnement des médicaments et le reconditionnement, soit le principe même de la PDA, nécessitait une nouvelle autorisation de mise sur le marché :

« Le conditionnement primaire fait donc partie intégrante de l'autorisation de mise sur le marché et le maintien de son intégrité jusqu'à l'administration au patient a vocation à donner des garanties tant sur l'identité du produit et sur l'absence de falsification que sur la bonne conservation des substances thérapeutiques. Le caractère indissociable du médicament et de son conditionnement est encore affirmé par l'article L.5111-2 du code de la santé publique qui définit la spécialité pharmaceutique notamment par sa présentation sous un conditionnement particulier. Si le déconditionnement du produit peut ne pas suffire à modifier le statut de la spécialité, son reconditionnement a nécessairement cette conséquence totalement incompatible avec l'exigence d'autorisation de mise sur le marché préalable à toute distribution ou commercialisation ».

Pour le Tribunal administratif de Bordeaux (décision n°1201353 du 5 Novembre 2014), il n'en est rien : la PDA ne nécessite pas de nouvelle autorisation de mise sur le marché dès lors qu'elle implique uniquement un changement de conditionnement :

« La préparation de médicaments en pilulier par un pharmacien d'officine à destination de pensionnaires de maisons de retraite, dans le respect des prescriptions médicales et des règles sanitaires, qui implique seulement le changement de conditionnement des médicaments, n'est contraire à aucune règle de droit ou principe juridique. Par suite, le contrat par lequel un établissement d'hébergement pour personnes âgées et dépendantes confie une telle mission à une pharmacie d'officine ne présente pas un caractère illicite ».

Ainsi la création des conventions EHPAD-Officine a permis aux différentes officines pratiquant la PDA pour des établissements de le faire légalement et de manière encadrée.

II.2 LA PDA POUR LE PATIENT A DOMICILE

Pour le cas d'une PDA pour un patient vivant à son domicile, les choses sont plus floues. En effet bien que la PDA soit maintenant reconnue comme l'une des missions possibles du pharmacien comme nous l'avons expliqué plus haut, il n'existe pas à l'heure actuelle d'équivalent aux conventions EHPAD-Officine entre un patient et une officine.

Ainsi aucun texte n'interdit, ni n'autorise expressément le déconditionnement puis le reconditionnement des spécialités sous forme de piluliers. Cette brèche a ouvert un débat et comme nous venons de l'expliquer a entraîné des litiges portés devant les tribunaux et les instances disciplinaires de l'Ordre. Après une période d'incertitude juridique, la jurisprudence ainsi que la doctrine ordinale acceptent cette pratique. A condition qu'elle soit assortie de précautions et de garanties (Ordre national des pharmaciens, 2013).

Le libre choix du pharmacien par le patient ne peut notamment pas être altéré. La traçabilité et le suivi de la dispensation doivent être assurés au moyen d'une méthodologie et d'un système qualité rigoureux. En attendant que la PDA soit réglementairement encadrée, l'Académie nationale de pharmacie a émis des recommandations pratiques afin d'aider les pharmaciens dans cette démarche dans son rapport « La préparation des doses à administrer - PDA : la nécessaire évolution des pratiques de dispensation du médicament » présenté en séance académique le 3 Juillet 2013.

Cependant il y a des limites à ne pas dépasser : l'activité officinale de déconditionnement et reconditionnement ne saurait être « ni systématique, ni généralisée » selon l'instance ordinaire. La PDA est un recours « éventuel » lorsque l'état du patient le nécessite. Parmi les autres limites, on peut citer les atteintes à la déontologie professionnelle. Par exemple, l'utilisation d'un véhicule de livraison sur lequel figure le nom et le logo de l'officine constitue une publicité illicite (Ordre national des pharmaciens, 2015).

On voit donc que pour le moment la PDA destinée aux patients vivant chez eux est plus tolérée qu'encadrée. Si jamais la mesure venait à se répandre pour certains d'entre eux, les plus fragiles ou ceux ayant du mal à suivre un traitement en étant confus devant leur boîte de médicaments par exemple, il serait nécessaire qu'un cadre juridique précis soit créé pour pouvoir exercer cette activité sereinement.

De même il faudrait revoir le mode de facturation des médicaments, en effet actuellement nous devons facturer à la boîte (à l'exception des produits stupéfiants facturés à l'unité). Ce procédé est handicapant pour la PDA : il faut en effet facturer une boîte au patient puis la délivrer petit à petit, cela peut donc vite représenter un nombre de boîtes entamées assez conséquent au sein de la pharmacie.

III. LES DIFFERENTS MODES DE DELIVRANCE UNITAIRE

De nombreuses solutions sont proposées aux pharmacies d'officine pour permettre la réalisation de PDA de manière sécurisée, nous allons maintenant les passer en revue en les classant en trois catégories : les méthodes manuelles, les méthodes semi-automatiques et enfin les méthodes automatiques.

III.1 LES METHODES MANUELLES

III.1.1 LES PILULIERS CLASSIQUES

Cette méthode, la plus simple, consiste à remplir chaque semaine un pilulier pour le patient. Le pilulier appartient au patient et est un modèle classique que nous proposons à la vente en officine, avec 3 ou 4 compartiments journaliers.



Figure 31 : Exemple de pilulier classique, ici Pilbox classic (Pilbox, 2016)

Il s'agit alors pour la personne chargée de la réalisation du pilulier de déblistériser les médicaments nécessaires pour la semaine et de remplir les différents compartiments afin de fournir au patient son traitement hebdomadaire.

L'avantage de cette méthode est qu'elle est facile à mettre en place au sein de l'officine, elle ne nécessite aucun matériel particulier, hormis le pilulier.

Par contre elle présente de nombreux désavantages : le temps de préparation est assez long pour chaque patient et ceux-ci doivent revenir avec leur pilulier vide toutes les semaines (ou bien avoir plusieurs piluliers et faire une rotation sur deux semaines par exemple). Enfin pour assurer la bonne traçabilité des médicaments il faut tenir manuellement un fichier pour chaque patient, en indiquant les quantités délivrées chaque semaine ainsi que les numéros de lots et dates de péremption des différents comprimés.

De plus il y a un risque d'erreur lors du remplissage, le manipulateur doit en effet être très vigilant lors de celui-ci et ne pas malencontreusement mal placer un comprimé (en le décalant d'une case par exemple).

III.1.2 LES PILULIERS A USAGE UNIQUE

Le principe est le même que dans le cas cité précédemment, mais présente néanmoins des avantages. Ici la personne en charge de la PDA utilise des piluliers hebdomadaires mais ceux-ci sont à usage unique. Plusieurs fournisseurs se proposent aujourd’hui d’en vendre aux officines.

Le plus souvent le pilulier se présente en plaque de la taille d'une feuille A4 environ, et contient 28 alvéoles (4 compartiments par journée) comme dans cet exemple :



Figure 32 : Exemple de semainier à usage unique, ici le Medipac proposé par la société Medissimo (Medissimo, 2016)

Ici il faut donc une fois encore remplir les différentes alvéoles à la main, ce qui représente un temps de main d'œuvre important et présente là aussi un risque d'erreur lors du remplissage mais cependant ce type de pilulier présente plusieurs avantages :

- Les alvéoles sont ici scellées manuellement : cela assure une bonne conservation des médicaments au sein de celles-ci par rapport à un pilulier classique qui peut être laissé ouvert par le patient par exemple.
- Les piluliers étant à usage unique, il est possible d'en délivrer 4 au patient en une seule fois, afin qu'il ait son traitement pour le mois à venir.
- Les différents fournisseurs de ce type de pilulier mettent également des logiciels de traçabilité à disposition des officines : ces logiciels permettent d'automatiser cette tâche ainsi que d'éditer des étiquettes précisant le contenu de chaque alvéole du pilulier. Cela représente un gain de temps considérable et une sécurité accrue par rapport à la réalisation d'un pilulier classique.

Enfin au niveau du coût : en fonction des fournisseurs, le prix net pour le pharmacien et pour un mois de pilulier varie entre 5 et 8€ par patient (Medissimo, 2016).

III.2 LES METHODES SEMI-AUTOMATIQUES

Ces méthodes reposent, elles aussi, sur le principe de piluliers à usage unique mais cette fois une machine va aider à la réalisation de ceux-ci et permettre un remplissage plus rapide et plus sécurisé des piluliers.

Plusieurs semi-automates sont aujourd’hui disponibles sur le marché mais ils fonctionnent pour la plupart de la même façon. La personne en charge de la PDA doit rentrer dans un logiciel dédié, les traitements des patients, qui peuvent être sauvegardés dans la base de données. Ainsi il n'est pas nécessaire de renseigner tous les mois le traitement d'un malade, il faut uniquement veiller à modifier la fiche traitement si celui-ci a été modifié entre temps.

Ensuite il faut lancer la production : le logiciel va transmettre les différentes données à l'automate et celui-ci va alors indiquer au manipulateur les comprimés à placer au niveau de son réceptacle. Une fois cela fait la machine va alors se charger de répartir les comprimés dans les différentes alvéoles du semainier et ce de manière automatique.

Prenons un exemple : un patient doit prendre un antidiabétique oral trois fois par jour, un somnifère au couche et un antihypertenseur le matin.

L'automate demandera alors de placer 21 comprimés d'antidiabétique oraux dans le réceptacle, puis va les distribuer dans les alvéoles « matin », « midi », « soir » des 7 jours du pilulier.

Il va ensuite passer au somnifère, demander dans insérer 7 dans le réceptacle et les placer dans les alvéoles « couche » des 7 jours de la semaine.

Enfin il va demander les 7 comprimés antihypertenseur et les placer dans les alvéoles « matin ».

Une fois cela fait, l'automate va sceller hermétiquement le pilulier et les comprimés seront alors à l'abri de la lumière et de l'humidité, comme dans un blister classique.

Cet exemple est volontairement simple et ne sert qu'à illustrer le fonctionnement de l'automate, mais il faut également noter que les différents logiciels et machines permettent de gérer les prises de demi-comprimés ou encore les prises un jour sur deux, voire une fois par semaine. Il suffit de renseigner correctement le traitement du patient sur l'informatique et le logiciel se charge des différents calculs pour la répartition des doses.

Pour illustrer ces propos voici un exemple de semi-automate et des piluliers produits :



Figure 33 : Semi-automate de PDA, le Medical Dispenser, par MDose (Multiroir, 2016)



Figure 34 : Pilulier produit grâce au Medical Dispenser (Multiroir, 2016)

Cette méthode présente les mêmes avantages que celle des piluliers à usage unique à remplissage manuel mais permet en plus d'optimiser le temps de travail et permet une production de semainiers plus rapide, elle s'adresse donc à des pharmacies réalisant cette tâche couramment.

La diminution du risque d'erreur lors du remplissage est également à prendre en compte, en effet ici les alvéoles sont remplies automatiquement, sans risque que le comprimé tombe dans l'alvéole voisine lors du remplissage. Problème qui peut survenir lors d'un remplissage manuel, comme nous l'avons évoqué ci-dessus.

En ce qui concerne les coûts : le prix par patient au mois varie entre 6 et 9€ (Multiroir, 2016), soit un prix très proche de celui des piluliers à usage unique à remplissage manuel. En revanche il est nécessaire pour la pharmacie de s'équiper de l'automate, dont les prix avoisinent souvent les 4000€ (Multiroir, 2016). C'est donc un investissement important qui ne sera rentabilisé que si la demande des patients pour la PDA est forte.

III.3 LES METHODES AUTOMATIQUES

Les automates dont nous allons maintenant détailler le fonctionnement sont pour le moment destinés aux pharmacies travaillant avec un ou plusieurs EHPAD. En effet l'usage de ces automates nécessite un investissement très important (les modèles neufs coûtent plusieurs dizaines de milliers d'euros voire plus de cent mille euros) et une salle blanche dédiée à la PDA répondant aux normes ISO-9 (cette norme définit un nombre maximum de particules présentes dans la pièce par mètre cube) au minimum (Aspec, 2015). De nombreux modèles existent (Le quotidien du pharmacien, 2015), certains permettent même des sur-conditionnements mais leur usage est actuellement très spécifique. Pour information, une liste des différents types de robots disponibles est fournie en annexe 5.

Cependant leur utilisation pourrait s'étendre si la PDA se démocratisait dans les années à venir.

Tout d'abord il faut présenter les différentes parties du robot :

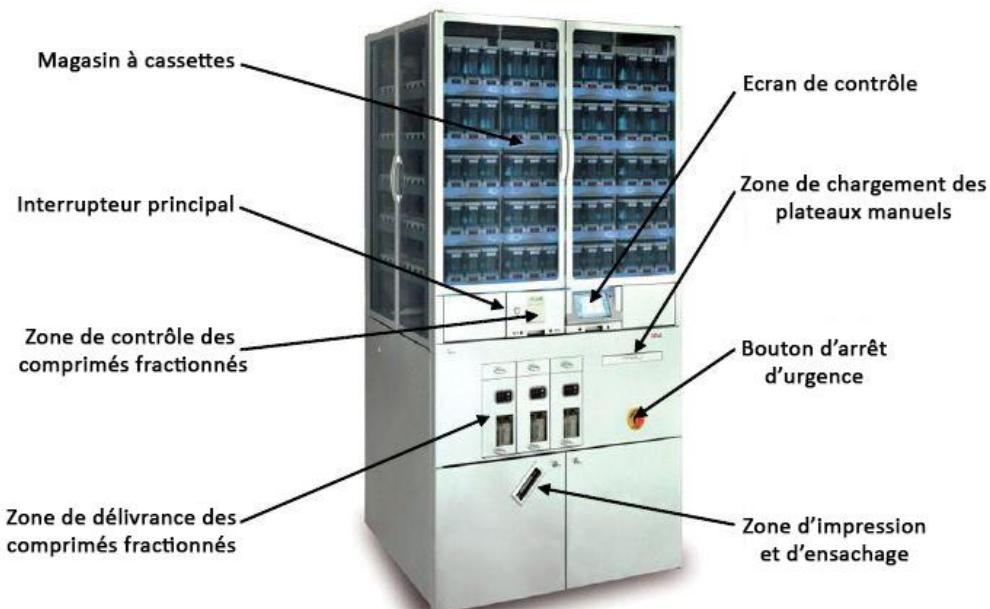


Figure 35 : Exemple type de robot PDA et présentation de ses différentes parties (MLS Technologies, 2016)

Schématisons le fonctionnement de ce robot : après avoir transféré les données utiles au lancement de la production les comprimés nécessaires vont glisser vers un sachet qui sera scellé une fois rempli et sortira en bas de la machine. Ce sachet contient les médicaments pour une prise précise, c'est en quelque sorte l'équivalent d'une alvéole de pilulier classique.

Nous allons maintenant détailler la production étape par étape.

1^{ère} étape : le remplissage de l'automate

Avant de lancer une production il est nécessaire de remplir les différentes cassettes, aussi appelées canisters, avec des comprimés ou des gélules. Chaque automate possède sa propre capacité de cassettes. Elles sont destinées à recueillir les spécialités les plus souvent délivrées.

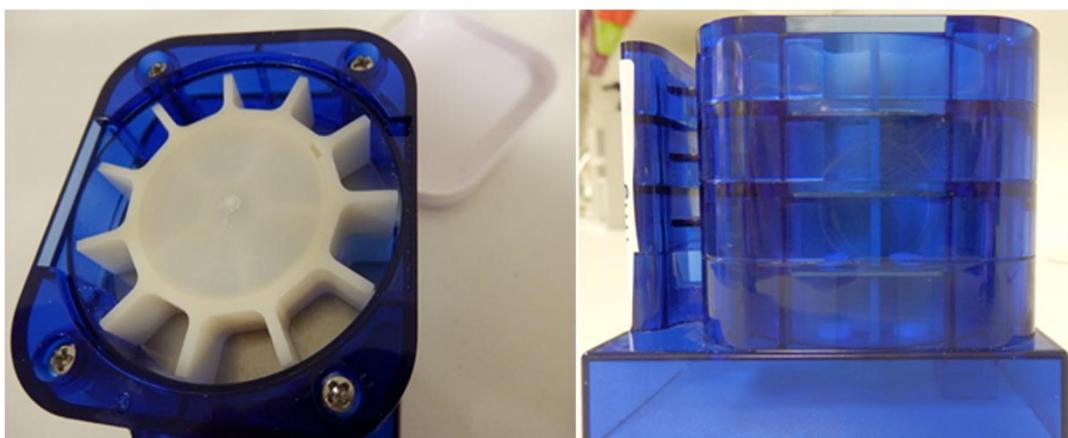


Figure 36 : Vue de dessus (gauche) et de côté (droite) d'un canister (photo prise dans une pharmacie de Normandie)

Sur la photo de gauche on observe la zone de chargement des comprimés, il faut les placer, une fois déblistérés, dans chaque petite encoche puis faire tourner le système. Cela va permettre de répartir les comprimés sur les différents niveaux de la cassette comme on peut le voir sur la photo de droite. La capacité d'un canister varie en fonction de la taille de la spécialité qu'il contient et pour laquelle il est calibré.

Au niveau informatique lors du remplissage d'une cassette, il faut scanner le code barre propre à la cassette puis scanner la boîte de médicament qui va la remplir (ou plusieurs boîtes en cas de grande contenance, il faut dans ce cas s'assurer que toutes les boîtes aient le même numéro de lot ainsi que la même date de péremption). Cela permet d'avoir une traçabilité lors du remplissage des sachets, le logiciel enregistrera le numéro de lot et la date de péremption de tous les médicaments ensachés.

Ensuite le logiciel indique à quel emplacement du magasin à cassettes de l'automate insérer le canister, cette opération est essentielle : le manipulateur doit être vigilant et placer le canister au bon endroit, sinon toute la production s'en trouverait défaillante.

A noter également que si, pendant une production, un canister se retrouve vide, le robot s'arrête et demande la recharge de manière automatique. Cela évite que certains sachets sortent de la machine avec une ou plusieurs spécialités manquantes.



Figure 37 : Magasin à cassettes ouvert (photo prise dans une pharmacie de Normandie)

2^{ème} étape : Le lancement de la production

Cette étape se déroule au niveau du logiciel lié au robot. Après avoir renseigné le traitement des différents patients, ou réactualisé celui-ci s'il était déjà enregistré, le logiciel va calculer les différentes quantités de comprimés ou de gélules nécessaires à la production.

La production ne concerne pas qu'un patient : en effet le logiciel est capable de programmer la production pour de nombreux patients, et donnera au manipulateur le temps nécessaire estimé.

Une fois les calculs réalisés, le manipulateur aura alors à imprimer la liste des remplissages manuels nécessaires. En effet l'automate, quelle que soit sa capacité en cassettes, ne contient presque jamais toutes les spécialités demandées. Il faut alors remplir des plateaux à la main avec les spécialités manquantes. Un plateau se présente comme ceci :



Figure 38 : Plateau à remplissage manuel vide (photo prise dans une pharmacie de Normandie)

La liste créée par le logiciel va préciser le nombre de plateau requis pour la production et également les différentes spécialités que le manipulateur doit placer dans chaque case (le plateau montré en exemple contient 20 cases, ce nombre peut varier en fonction du modèle de robot). Chaque case contiendra un comprimé ou une gélule, en revanche il peut y avoir plusieurs spécialités sur le même plateau.

Pour les comprimés fractionnés (demi ou quart) il y a trois cas :

- Soit ils sont placés dans des canisters calibrés spécialement.
- Soit l'automate demande de les placer au fur et à mesure dans les différents plateaux manuels une fois coupés manuellement.
- Soit il y a une zone de chargement spécial, comme dans le modèle d'automate présenté en exemple. Ce système présente l'avantage par rapport aux plateaux de pouvoir injecter rapidement une grande quantité de comprimés fractionnés à la production.

3ème étape : La production proprement dite

A partir de maintenant c'est principalement l'automate qui va travailler, il va produire les sachets de traitement pour chaque patient, les uns après les autres.

Le manipulateur a alors deux rôles :

- Charger les plateaux à remplissage manuel quand l'écran de contrôle le demande.
- S'assurer du bon fonctionnement de l'automate : recharger les canisters quand nécessaire, et surveiller l'écran de contrôle qui affiche un message d'erreur dès que quelque chose ne va pas (comprimé coincé, rouleau d'encre pour les étiquettes à changer...).

4ème étape : Sortie des sachets, contrôle et mise en boîte

Lors de la production les différentes spécialités tombent dans une sorte d'entonnoir qui va les amener dans leur sachet.

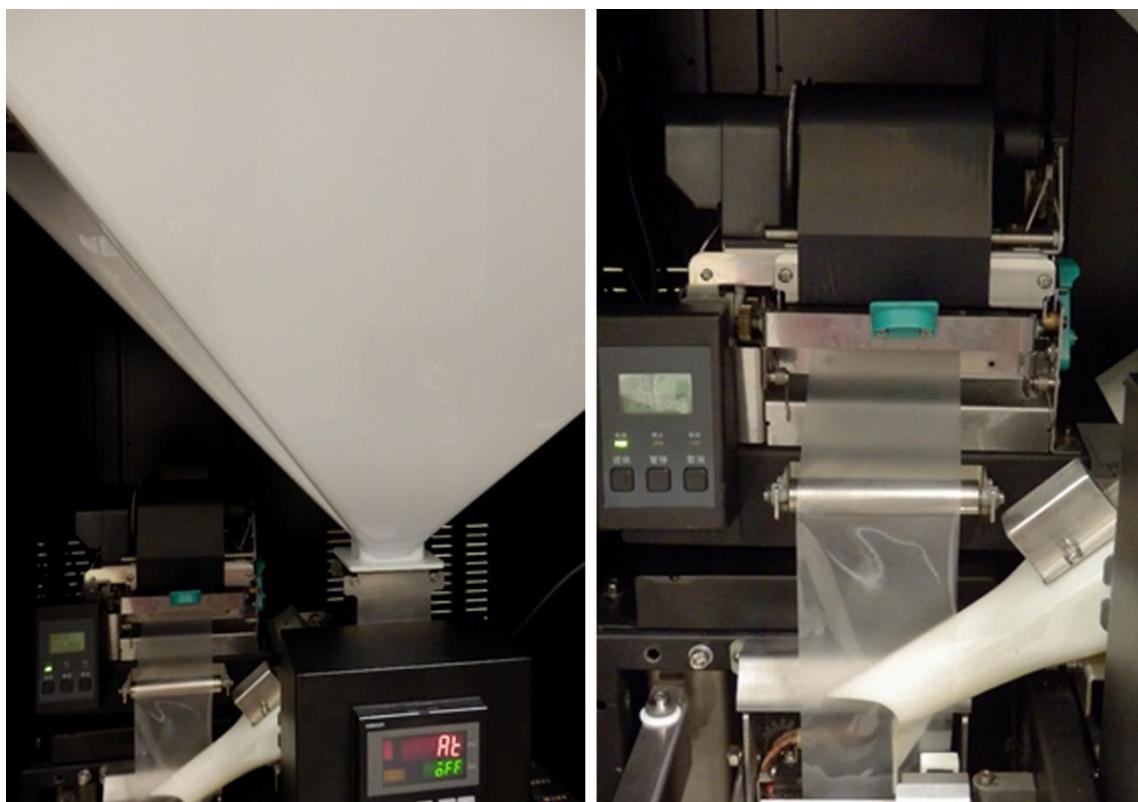


Figure 39 : Dispositif d'ensachage de l'automate (photo prise dans une pharmacie de Normandie)

Une impression est également réalisée sur ces sachets et va apporter différentes informations :

- L'identification du patient.
- La date et le moment de prise (matin, midi, soir, coucher ou bien un horaire précis).
- Le contenu du sachet.
- La pharmacie d'origine du sachet.

Les numéros de lot et dates de péremption n'y sont pas notés. En revanche ces indications sont conservées dans le système informatique de l'automate et peuvent être retrouvées à tout moment.

Voici un exemple anonymisé de sachet :



Figure 40 : Sachet type produit par un automate PDA (PDA conseil, 2016)

Ces sachets vont sortir les uns après les autres, tous reliés entre eux. Le manipulateur doit alors les contrôler (vérifier leur contenu et leur bonne fermeture) avant d'effectuer les répartitions entre les différents patients. En général pour faciliter cette opération les automates sont configurés pour laisser un sachet vide quand la production passe du patient X au patient Y.

Il ne reste alors plus qu'à mettre les sachets correspondants au traitement hebdomadaire d'un patient dans une boîte distributrice à son nom. En général les sachets sont enroulés en « escargot », il suffit alors au patient (ou au soignant dans les EHPAD) de tirer sur le sachet, le détacher et prendre son contenu. Le sachet de la prise suivante sera ainsi prêt à être détaché pour la prochaine utilisation et ainsi de suite.



Figure 41 : Boîte distributrice de sachet de PDA (Le pilulier, 2016)

Cette méthode automatique présente donc des avantages :

- C'est actuellement l'outil qui présente le meilleur taux de préparation de doses à la minute.
- Le traitement de nombreux patients peut être produit en une seule production.
- Les médicaments sont conditionnés dans des sachets hermétiques, permettant ainsi une meilleure conservation.
- Toutes les informations concernant le patient et la prise figurent sur chaque sachet produit, cela évite en EHPAD les échanges accidentels de pilulier.
- Malgré l'automatisation et les limites de capacité en cassettes, le manipulateur peut rajouter les spécialités non référencées dans l'automate au cours de la production.

Mais aussi des inconvénients, en plus du coût et de la place nécessaire à l'installation d'un de ces robots :

- Malgré son fonctionnement automatique, le robot nécessite qu'un manipulateur soit présent constamment lors de la production. De plus cette personne doit être formée à son usage.
- Beaucoup de préparations sont nécessaires avant le lancement d'une production.
- Il peut également tomber en panne, pouvant mettre en retard la PDA et alors potentiellement être délétère pour le patient.

III.4 UNE SOLUTION POUR CHAQUE PHARMACIE

Nous venons de le voir, de nombreuses méthodes existent et permettent de se donner les moyens d'une PDA adaptée aux besoins ou aux objectifs d'une pharmacie. Cela va de la réalisation de semainiers pour quelques patients par mois à la production automatique pour plusieurs centaines de lits en structure voire un grand nombre de patient si ce mode de délivrance en venait à être majoritaire (nous en sommes très loin et l'intérêt serait discutable, nous y reviendrons dans la conclusion de ce travail).

Mais ce qu'il est important de remarquer, c'est que cette multitude de solutions aujourd'hui proposées permet à toutes les pharmacies, si l'équipe le souhaite, d'offrir un service de PDA à ses patients, de la petite officine de campagne aux structures les plus grosses. De plus certains outils sont également mis à disposition afin de faciliter le déconditionnement des spécialités et évitent ainsi aux manipulateurs une étape fastidieuse et chronophage, comme par exemple les machines à déblistérer qui rendent possible cette étape par centaines de comprimés ou gélules à la minute si cela est nécessaire. Ces machines fonctionnent avec tous les blisters existant, il n'y a pas besoin d'un conditionnement particulier.



Figure 42 : Exemple de machine à déblistérer (photo prise dans une pharmacie de Normandie)

IV. LES METHODES UTILISEES A L'ETRANGER

Avant de passer à la conclusion, expliquons brièvement comment la délivrance unitaire fonctionne à l'étranger.

IV.1 LE MODELE ANGLAIS, AMERICAIN ET CANADIEN

Au Royaume-Uni, Canada et USA le fonctionnement d'une officine diffère totalement de ce que nous connaissons en France, en effet ils ne reçoivent en boîtes que les spécialités disponibles sans ordonnance.

Tous les médicaments nécessitant une prescription sont reçus en vrac, dans de grands sachets et lorsqu'un patient présente une prescription le pharmacien ou le préparateur va alors reconditionner les différentes spécialités prescrites dans un nouveau conditionnement (Pharmaceutical services negotiating committee, 2015).

Au Canada par exemple ce conditionnement est un pot sur lequel sont annotées de nombreuses informations :

- Pour le patient : son nom.

- Pour le médicament prescrit :

- Date du service et numéro de l'ordonnance.
- Nom commun ou commercial.
- Quantité et concentration du médicament.
- Posologie.
- Mode d'administration du médicament, s'il y a lieu.
- Mode particulier de conservation du médicament, s'il y a lieu.
- Renouvellement autorisé ou non.
- Précautions particulières, s'il y a lieu.
- Date de péremption du médicament, s'il y a lieu.

- Pour le prescripteur : son nom.

- Identification du pharmacien : nom, adresse et numéro de téléphone du pharmacien propriétaire.

Aux Etats-Unis le principe est le même, comme nous pouvons le voir sur cette photographie :



Figure 43 : Présentation de médicament délivré aux Etats-Unis (Consumer reports, 2011)

Le but de ce paragraphe n'est pas de faire une comparaison entre notre système et ceux évoqués ici, mais simplement de constater la différence fondamentale de fonctionnement des officines entre les différents pays, chacune ayant ses avantages et ses inconvénients.

Par exemple dans les pays cités on retrouve souvent des erreurs dues au fait que les médicaments arrivent en gros sachets, sans couleur ou conditionnement reconnaissable au premier coup d'œil. Il arrive fréquemment qu'une spécialité soit délivrée à la place d'une autre (Bouvy M., Cheung K-C. et al., 2009).

Ainsi il ne faut pas forcément envisager une refonte totale de notre système de délivrance pour permettre à la PDA de se faire une place dans nos habitudes, mais plutôt de donner aux pharmaciens les outils nécessaires pour réaliser cette tâche dans de bonnes conditions.

IV.2 ONE DOSE PHARMA

Une autre vision de la délivrance à l'unité nous vient d'Espagne, avec le laboratoire One Dose Pharma. Ce laboratoire achète des médicaments génériques à d'autres laboratoires avant de les reconditionner en sachets unitaires. Ainsi les pharmacies reçoivent des boîtes de 28 ou 30 comprimés ou gélules, comme en France, sauf que ces dernières contiennent 28 ou 30 sachets avec un comprimé à l'intérieur de chaque.



Figure 44 : Présentation générale des sachets unitaires Onedose Pharma (Onedose Pharma, 2016)

Ces sachets présentent toutes les informations nécessaires au bon usage du médicament comme détaillé ci-dessous :

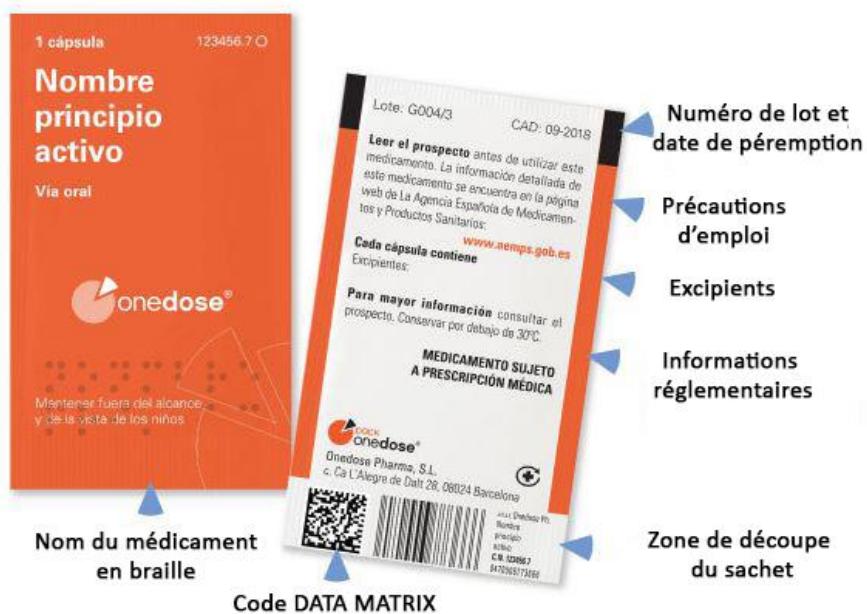


Figure 45 : Détail des informations présentées sur un sachet Onedose Pharma (Onedose Pharma, 2016)

Ce type d'innovation est en revanche tout à fait transposable en France, si par exemple la délivrance à l'unité de certains antibiotiques venait à se généraliser, on peut tout à fait imaginer recevoir à l'officine des spécialités conditionnées de la sorte. Il serait alors beaucoup plus simple de réaliser une délivrance unitaire : il suffirait juste de donner le bon nombre de sachets unidoses au patient, plus besoin de découpe de blister et de reconditionnement.

Nous avons maintenant fini de détailler les différents modes de PDA, évoqué certaines méthodes appliquées à l'étranger et vu que des innovations au fond assez simples pourraient nous faciliter la tâche quotidiennement si la délivrance unitaire était généralisée en France.

Cependant, est-ce que cette généralisation serait une bonne chose ? Pour qui ? Pour quels médicaments ? Sous quelles conditions ? Nous allons tenter d'apporter des éléments de réponses à ces questions dans la dernière partie de cette thèse, avant de conclure.

QUATRIEME PARTIE : DISCUSSION

Tout au long de cette thèse deux thèmes ont été abordés : la délivrance unitaire des antibiotiques et la PDA. Bien que les deux puissent être liés (il serait envisageable en effet de réaliser un pilulier pour un patient dans le cadre d'un traitement aigu nécessitant une délivrance unitaire) nous allons voir le potentiel et les limites de ces pratiques en deux temps.

I. LA DELIVRANCE A L'UNITE DES ANTIBIOTIQUES : QUEL REEL IMPACT ?

Actuellement il est difficile de mesurer l'impact que pourrait avoir une généralisation de la délivrance à l'unité car l'étude menée n'a pas encore rendu ses conclusions. Néanmoins est-ce une solution que nous pourrions envisager pour certains traitements ?

En effet l'intérêt de délivrer de cette manière les médicaments utilisés dans le cadre de traitements chroniques semble très limité à l'heure actuelle, notamment parce que nous pouvons proposer pour certains de ces traitements des conditionnements de trois mois pour le confort du patient. De plus cette pratique demande du temps au pharmacien ou à la personne exécutant la délivrance. C'est d'ailleurs un point qu'il faudra éclaircir si la mesure se généralisait : qui pourrait opérer un déconditionnement ? La responsabilité du pharmacien étant engagée c'est une question qui se pose. Enfin il sera également nécessaire de mesurer la rentabilité de la pratique.

Cependant dans le cadre de traitements ponctuels, comme les antibiothérapies auxquelles nous nous sommes intéressés au début de ce document. Il pourrait y avoir plusieurs avantages, notamment dans le contexte actuel de surconsommation d'antibiotiques. La méthode présente aussi ses limites.

I.1 LES AVANTAGES DE LA DELIVRANCE UNITAIRE

I.1.1 VALORISER LE ROLE DU PHARMACIEN ET LA PLACE DE L'OFFICINE DANS LE PARCOURS DE SOIN.

Depuis la loi Hôpital, Patient, Santé et Territoires (Ministère de la santé et des sports, 2009), le rôle du pharmacien a été renforcé et il doit participer à la lutte contre les problèmes sanitaires et de santé publique. Cette loi a notamment créé les entretiens pharmaceutiques sur les thèmes des AVK et de l'asthme. Ainsi participer par exemple à la diminution de l'antibiorésistance grâce à la délivrance à l'unité pourrait faire partie de nos missions.

I.1.2 VERS UNE AMELIORATION DE L'OBSERVANCE ET UNE DIMINUTION DE L'AUTOMEDICATION ?

Comme nous l'avons vu dans le cadre des traitements infectieux, l'inobservance peut avoir des conséquences graves : échec du traitement, émergence de souches bactériennes résistantes, prolongation de la contagiosité vis-à-vis des proches.

Différentes études menées notamment par Société française de documentation et de recherche en médecine générale (Gallois P., Vallée JP. et al., 2006) démontrent cependant que l'observance est meilleure en cas de pathologie aiguë qu'en cas de pathologie chronique. En effet les traitements ponctuels vont normalement permettre une régression rapide des symptômes, mais celle-ci peut être délétère dans le cadre d'une antibiothérapie : en effet, se sentant mieux, le patient arrête son traitement.

Le fait de donner le nombre exact d'unités nécessaires pour la durée du traitement motive le patient à s'impliquer dans son traitement et il est alors plus réceptif aux conseils prodigues au comptoir comme par exemple :

- La nécessité de respecter les doses prescrites, ainsi que la durée du traitement même en cas d'amélioration de l'état de santé.
- Ne pas réutiliser les reliquats d'antibiotiques (si le patient est observant il n'y en a de toute façon pas)
- Signaler tout effet indésirable survenu pendant le traitement au pharmacien ou au médecin

En résumé : s'il y a déconditionnement, le taux d'observance augmente. Les premiers résultats de l'expérimentation (ARS, 2015) ont mis en évidence cette amélioration, comme développé dans la première partie. Cependant il faut rester très prudent face à ce constat car il ne concerne qu'un nombre limité de patients.

De même l'automédication se verrait limitée par la délivrance à l'unité. En effet, sans reliquat de comprimés les patients ne pourraient plus décider de reprendre tel ou tel médicament de leur propre chef. Or nous avons constaté que l'automédication, en plus de favoriser l'antibiorésistance, pouvait être dangereuse pour le patient et amener à des complications graves.

Dans le cadre de l'étude menée en France, il restait des reliquats chez 48,70% des patients n'ayant pas bénéficié de délivrance à l'unité, ce chiffre baisse à 9,58% lorsqu'un déconditionnement a été réalisé. Là encore, ces résultats encourageants doivent être nuancés par le faible nombre de patients concernés.

I.2 LES LIMITES DE LA DELIVRANCE A L'UNITE DES ANTIBIOTIQUES

Sans revenir sur les faiblesses propres à l'expérimentation détaillée à la fin de la première partie, il faut néanmoins constater que la délivrance unitaire présente des limites.

I.2.1 LE CONDITIONNEMENT DES ANTIBIOTIQUES

L'article 31 de la loi n°2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie (Ministère de la santé et de la protection sociale, 2004) a rendu obligatoire la présentation des spécialités sous un conditionnement adapté aux durées de traitement, selon les recommandations de prescription en vigueur.

Ainsi en théorie il ne devrait pas y avoir besoin de déconditionner des antibiotiques dans la grande majorité des cas. En effet les logiciels d'aide à la prescription sont de plus en plus nombreux (HAS, 2017). Ces logiciels permettent une prescription en Dénomination Commune Internationale (DCI) automatique et proposent au prescripteur les posologies adaptées aux recommandations. Cela devrait au fil du temps augmenter le nombre d'ordonnances respectant ces recommandations.

Il reste cependant les cas où les recommandations ne sont pas respectées lors de la prescription. Il y a alors deux cas de figure :

- Soit certains facteurs propres au patient ne permettent pas de suivre les recommandations (allergie à un antibiotique, clairance rénale faible par exemple).
- Soit le médecin n'est pas à jour vis-à-vis de ces recommandations.

Actuellement, dans les deux circonstances en question la personne s'occupant de la délivrance du traitement doit appeler le médecin pour confirmer le traitement ou le corriger si nécessaire. Cela représente une perte de temps pour le pharmacien et pour le médecin et l'on pourrait envisager une coopération plus poussée entre les médecins et les pharmaciens pour éviter ces coups de téléphone parfois fréquents.

On peut imaginer que lors d'une prescription d'antibiotiques ne suivant pas les recommandations le médecin appose sur l'ordonnance les différents éléments qui motivent ce choix comme par exemple : une résistance peu commune de la souche bactérienne après analyse en laboratoire, certaines constantes ou pathologies du patient, pertinentes dans le choix de l'antibiothérapie...

Cela n'est actuellement pas prévu mais serait probablement une piste sérieuse à explorer, pour plusieurs raisons :

- On ne pratiquerait alors la délivrance à l'unité que dans les cas où elle est vraiment utile (que ce soit d'ailleurs pour un antibiotique ou pour un autre traitement aigu).
- Cela renforcerait le lien entre médecins et pharmaciens, dont la collaboration est essentielle.
- Notre analyse pharmaceutique lors de la délivrance serait plus fine avec ces éléments en plus, éléments que le patient ne connaît pas toujours.

La délivrance unitaire nécessitant un déconditionnement ne concernerait donc au final que peu de prescriptions, et il pourrait alors sembler peu utile de la généraliser à l'échelle du pays. De plus nos conditionnements actuels peuvent rendre difficile la délivrance à l'unité : le numéro de lot ainsi que la date de péremption ne sont pas forcément imprimés sur les blisters en vue d'un découpage. Idem pour la notice : actuellement il faut imprimer une copie de la notice pour le patient, ce qui demande là encore du temps et engendre des frais.

I.2.2 QUELLES ECONOMIES POUR LA SECURITE SOCIALE ?

Le but de l'étude était également d'évaluer les économies potentielles pour la Sécurité Sociale créées par la délivrance à l'unité. Il est actuellement très difficile de les évaluer précisément.

Les autorités estiment que si la délivrance unitaire venait à se généraliser, les dépenses allouées aux antibiotiques seraient réduites de 15%, soit environ 100 millions d'euros (Ministère des affaires sociales et de la santé, 2013). Ce chiffre ne tient cependant pas compte de la rémunération du pharmacien pour la réalisation de cet acte. Il est alors difficile de prévoir un impact économique réel tant que le mode de rémunération des pharmaciens n'est pas fixé au-delà de l'expérimentation.

Toutefois, les économies ne se limitent pas exclusivement au coût des médicaments : le mauvais usage des antibiotiques peut entraîner des prolongations de traitements ou des hospitalisations bien plus coûteuses pour la collectivité.

Il n'est donc pour l'heure pas possible d'évaluer l'impact réel de cette méthode sur le plan financier.

I.3 QU'ATTENDRE DE LA DELIVRANCE A L'UNITE ?

L'expérimentation menée est très intéressante, bien que les premiers résultats soient encourageants il faut attendre le rapport définitif de l'INSERM, prévu en 2017, pour y porter un jugement définitif.

Dans le cas où les autorités décideraient d'adopter cette méthode, il serait nécessaire que l'ensemble de la profession s'y applique au mieux. Mais il faudrait néanmoins poser certaines limites, afin de n'appliquer le déconditionnement que lorsqu'il est vraiment nécessaire.

En effet les prescriptions étant de plus en plus conformes aux recommandations et donc aux différentes boîtes de médicaments, les cas où les déconditionnements seraient utiles devraient être assez rares. Néanmoins pour les quelques prescriptions non conformes aux recommandations, de manière justifiée, cette délivrance peut être bénéfique pour le patient comme nous l'avons développé plus haut : l'adhésion au traitement est meilleure et les risques de mésusages moindres.

L'idéal serait alors que l'industrie pharmaceutique propose aux officines des solutions pour rendre cette tâche la plus sécurisée possible, comme le fait Onedose Pharma en Espagne notamment avec ses sachets unitaires assurant la bonne traçabilité des produits.

Il serait alors possible de conserver nos conditionnements actuels, et de délivrer sous forme de sachets les unités de prises manquantes : pas de découpage de blisters, une gestion de stocks plus simple et une facturation moins fastidieuse. Il ne serait pas non plus impossible d'étendre ces mesures aux médicaments stupéfiants dont la gestion reste parfois complexe.

Bien entendu il ne faut pas négliger les dépenses que cela impliquerait pour l'industrie pharmaceutique, mais il fait partie de leurs missions de participer au bon usage des médicaments. De plus ces frais pourraient être compensés par les économies réalisées en arrivant à lutter contre l'antibiorésistance, qui, nous l'avons évoqué en première partie, pourrait représenter 100 000 milliards de dollars au niveau mondial d'ici 2050 (O'Neill J., 2014) si rien de change.

II. LA PDA, NOUVELLE MISSION DU PHARMACIEN ?

A l'heure actuelle la PDA n'est que rarement pratiquée par les officines françaises, à l'exception de celles travaillant avec un ou plusieurs EHPAD. Néanmoins il est indéniable que cette pratique pourrait s'avérer bénéfique pour certains patients. Voyons maintenant quelles en sont les forces et les faiblesses actuellement en France.

II.1 LES FAIBLESSES DE LA PDA

II.1.1 UN CADRE JURIDIQUE FLOU

Dans son livre blanc pour une PDA maîtrisée et sécurisée en EHPAD (Fournival JL., Mrozovski JM., 2015), l'UNPF jugeait en 2015 qu'une démocratisation de la PDA au sein des établissements permettrait une diminution de 17% des effets iatrogènes et une baisse de près de 20% des dépenses d'assurance maladie. Mais l'UNPF demande aussi à ce que cette activité se voie enfin dotée d'un cadre juridique solide, afin d'en finir avec une « PDA artisanale ».

Depuis les conventions EHPAD-Officines sont apparues et permettent de fixer les conditions et les objectifs de la PDA à destination d'un établissement. Pour la PDA avec le patient il n'en est rien et à l'heure actuelle aucun texte n'autorise ou n'interdit clairement à une officine de réaliser des piluliers pour ses patients. La pratique est uniquement tolérée dans une certaine mesure.

Cette situation ambivalente est bien évidemment un frein pour de nombreux titulaires qui n'osent pas se lancer dans la PDA, en attendant que les choses soient clarifiées.

II.1.2 LA RESTRICTION AUX FORMES SECHES ET CELLES IMPOSEES PAR LE VOLUME DES ALVEOLES

Nous avons passé en revue les différentes méthodes de PDA utilisables en officine et elles présentent toutes un point commun : seules les formes sèches (comprimés, gélules) sont utilisables lors de la réalisation des piluliers. Seuls certains automates (voir annexe 5) peuvent prendre en charge les formes liquides mais ils sont très onéreux et leur usage est si spécifique qu'on ne peut pas les considérer comme des options viables en officine (ils sont notamment utilisés dans les services de psychiatrie où de nombreux traitements sont sous forme de gouttes orales).

De plus lors de la préparation d'un pilulier pour un patient ayant un traitement lourd, les alvéoles des différents piluliers peuvent être trop petites pour contenir tous les médicaments : il faut alors trouver des contenants plus grands mais ce n'est malheureusement pas toujours possible.

Le même problème se pose avec les sachets de poudre à remettre en suspension, leur taille fait qu'il est parfois impossible de les placer dans les semainiers, il faut alors les donner au patient séparément, ou à la rigueur dans un second semainier, mais cela augmente le risque de confusion et au final de mauvaise prise du traitement, ce qui est l'exact contraire des objectifs de la PDA.

II.1.3 UN ACTE CHRONOPHAGE NON REMUNERE

Quelle que soit la solution choisie au sein d'une officine pour réaliser la préparation des piluliers, cette tâche prend du temps. Or actuellement, que la PDA soit destinée à un EHPAD ou à un patient à domicile, aucune rémunération n'est prévue pour la pharmacie.

Dans son livre blanc pour une PDA maîtrisée et sécurisée en EHPAD, l'UNPF recommande l'établissement de deux forfaits afin de pérenniser le travail de production et l'implication intellectuelle du pharmacien dans le cadre de la PDA en EHPAD :

« La création d'un forfait de dispensation d'1€ par jour et par patient permettrait de prendre en compte les surcoûts de production et de consommable, ainsi que l'acte intellectuel nécessaire à la pratique d'une PDA maîtrisée et sécurisée (par exemple, la création et le suivi d'un support pluridisciplinaire comme un plan de prise éolutif spécifique au parcours du médicament en EHPAD).

Aussi, le travail d'organisation et de sécurisation du médicament en EHPAD nécessite une implication forte de la part du pharmacien référent. Celle-ci peut être considérée comme raisonnable à hauteur d'une demi-journée de 4 heures par semaine. Elle doit être rétribuée à hauteur de 0,50 euros par patient et par jour. »

En ce qui concerne l'officine proposant un service de PDA à ses patients rien n'est prévu ni même évoqué. Seule une expérimentation menée en Basse-Normandie par l'URPS Pharmaciens de Basse-Normandie en partenariat avec l'ARS, l'hospitalisation à domicile (HAD) d'Alençon et Medissimo en 2014 (Barouck C., 2014) a permis de proposer aux officines la réalisation de PDA pour leur patient à domicile avec une rémunération de l'acte.

L'objectif était d'évaluer l'impact de la PDA sur l'observance des patients âgés de 75 ans et plus, poly-médicamentés, vivant à domicile.

Pour cela, 44 officines ont approvisionné 214 patients pendant 4 mois. La PDA est réalisée de manière hebdomadaire avec des piluliers MEDIPAC et assistée par le logiciel SIAPDA (Système d'Information Assistant à la Préparation des Doses à Administrer).

Le premier mois les médicaments sont dispensés classiquement, les trois mois suivant le pharmacien effectue la PDA pour les médicaments pouvant être mis en pilulier. A l'issue de chaque mois de traitement, et avant chaque nouvelle délivrance, les préparateurs ou pharmaciens ont saisi le nombre de médicaments restants dans les piluliers ou les boites.

L'observance a été calculée pour chaque patient au terme des 4 mois, par comptage du nombre des médicaments restant dans les piluliers ou les boîtes. Pour réaliser ce suivi (estimé à 45 minutes par mois et par patient) le pharmacien était rémunéré à hauteur de 28€ mensuels par patient. Les résultats sont éloquents : avant l'usage du pilulier sécurisé l'observance était de 77%, dès le premier mois d'usage d'un semainier unique celle-ci montait à 98%.

La PDA ne pourra se démocratiser que si une rémunération est prévue, elle pourrait prendre plusieurs formes : un forfait annuel, une rémunération à l'acte, un forfait mensuel par patient...

II.2 LES BENEFICES POTENTIELS DE LA PDA

II.2.1 UNE AMELIORATION DE L'OBSERVANCE CHEZ LES POPULATIONS CIBLEES

Il apparaît raisonnable de penser que la PDA n'est pas destinée à tout le monde. Une majorité de patients est en effet tout à fait capable de bien suivre un traitement médicamenteux tel que nous le délivrons actuellement.

En revanche chez les personnes plus âgées, poly-médicamentées et vivant à domicile sans passage d'infirmières libérales, recevoir leur traitement sous forme de pilulier peut être un véritable atout pour l'observance.

Les IDEL (infirmiers diplômés d'état libéraux) peuvent en effet sous certaines conditions préparer et délivrer quotidiennement les traitements pour leurs patients présentant des troubles cognitifs constatés par le médecin. Il doit y avoir une ordonnance sur laquelle est précisé que l'IDEL intervient pour la délivrance et la préparation des médicaments en raison de troubles cognitifs. Si cette prescription ne dépasse pas un mois l'IDEL se rend au domicile du patient pour effectuer les actes. Si la prescription dépasse un mois elle doit envoyer accompagnée de l'ordonnance du médecin une DEP (demande d'entente préalable). Si après 15 jours de délai il n'y a pas de réponse de la part de la CPAM les soins sont pris en charge sur la base d'un accord tacite. L'IDEL peut aussi se déplacer une fois par semaine pour préparer le pilulier. Dans ce cas il faut qu'elle envoie avec l'ordonnance du médecin une DS1 (démarche de soins infirmiers). La préparation d'un pilulier est alors codifiée à un AIS4 par semaine (Bordieu P. 2015). Ce code correspond à une « séance hebdomadaire de surveillance clinique infirmière et de prévention » qui comprend notamment « la vérification de l'observance du traitement et de sa planification » comme défini à l'article X du titre XIV de la Nomenclature Générale des Actes Professionnels (Ameli, 2016).

Il y a cependant un équilibre à trouver : les personnes à qui l'on proposerait ce service doivent être capable d'une bonne préhension (pour pouvoir ouvrir les piluliers, déchirer les sachets ou encore déblistériser une alvéole) et avoir des capacités cognitives suffisantes pour pouvoir respecter les temps de prise et bien comprendre le principe du semainier.

Dans le cas contraire le passage d'une infirmière libérale à domicile restera indispensable pour s'assurer du bon suivi du traitement.

C'est d'ailleurs un point important : à mon sens il ne faut pas envisager l'exercice de la PDA comme une concurrence directe à l'exercice des IDEL. Une étude publiée en 2014 par les Echos estime en effet qu'un million de personnes ont leur pilulier préparé par leur infirmière et que 4 millions de personnes ayant le profil de PDA sont clients de l'officine.

L'intérêt pour nous en tant que pharmaciens seraient de proposer la PDA à ces 4 millions de patients afin de réussir, en collaboration avec les infirmières, à ce que le maximum de la population cible bénéficie de piluliers hebdomadaires facilitant leur prise de médicaments.

Il est délicat de chiffrer l'amélioration de l'observance, mais malgré tout l'étude menée en Basse-Normandie, évoquée juste avant, a livré ses résultats : l'observance lors de la délivrance initiale en boîte était égale à 77% tandis que l'observance par patient dès la mise en pilulier du traitement, lors du deuxième mois est égale à 98%. Ces chiffres ne concernent que 214 patients, il est impossible de les transposer au niveau de la population française dans sa globalité, mais restent néanmoins très encourageants : nous l'avons vu au cours de ce travail, plus l'observance est bonne moins le risque d'accident iatrogénique est élevé.

II.2.2 REPONDRE A L'ATTENTE DES PATIENTS ET ANCRER LE ROLE DU PHARMACIEN DANS LE SUIVI DE LEUR TRAITEMENT

Le questionnaire réalisé dans le cadre de cette thèse le montre : nos patients sont demandeurs d'une délivrance repensée. De plus sur les 214 personnes incluses dans l'expérimentation de l'URPS Pharmaciens de Basse-Normandie, 143 ont poursuivi leur traitement en pilulier à l'issue de l'étude, alors qu'il n'y avait plus aucune prise en charge de la part des collectivités et qu'une participation financière leur était demandée.

Cela montre une forte adhésion au système de PDA et met en valeur le rôle d'expert du médicament du pharmacien.

S'impliquer ainsi dans le traitement d'un patient peut également renforcer la confiance envers notre corps professionnel et créer alors un lien solide qui pourra favoriser l'échange sur des problèmes que le malade n'ose pas forcément évoquer avec le médecin traitant mais qui peuvent se révéler importants et entraîner par exemple un aménagement du traitement.

Bien entendu tout ce qui est évoqué ici fait déjà partie de notre quotidien au comptoir, mais l'on peut assez aisément concevoir que la PDA serait perçue par les patients comme un pas de plus vers eux et cela ne peut qu'être bénéfique.

II.3 LA PDA POUR LE PATIENT A DOMICILE : UNE MISSION D'AVENIR POUR LE PHARMACIEN ?

Actuellement il est impossible de savoir si la PDA va se démocratiser et si oui d'ici combien de temps, mais le sujet est souvent évoqué en ce début d'année 2017 dans le cadre de la campagne pour l'élection présidentielle.

On peut potentiellement s'attendre à des modifications de notre mode de délivrance dans un futur assez proche.

A ce titre la PDA pour certains patients serait une bonne chose mais seulement si plusieurs conditions sont respectées :

- Un ciblage pertinent des patients pouvant en bénéficier avec une prise en charge : vouloir l'appliquer à tous les patients pour tous les produits serait extrêmement difficile de par la logistique et le temps de main d'œuvre nécessaires, pour un bénéfice qui serait bien souvent minime. En revanche pour certaines personnes, ce serait forcément positif. Il faudra mener des études pour pouvoir chiffrer cela précisément mais tous les premiers retours d'expérimentation sont extrêmement prometteurs.

En ce qui concerne les populations « éligibles » à la PDA, le système Québécois est intéressant : Au Québec, les piluliers sont délivrés depuis 1997 sous forme de semainiers par les pharmaciens et sont pris en charge par la RAMQ (Assurance Maladie du Québec).

Les critères d'admissibilité de remboursement de pilulier : L'utilisation du pilulier par le patient doit être justifiée et documentée dans le dossier patient pour pouvoir être transmise pour vérification sur demande de l'assurance maladie. Le pharmacien évalue son patient tous les ans et doit pouvoir justifier que celui-ci est incapable de gérer sa médication seul mais qu'il peut en revanche suivre correctement les prises grâce à un semainier.

- Un cadre juridique bien défini est nécessaire, comme explicité ci-dessus.
- Une rémunération pour le pharmacien, qui encourage la pratique sans y pousser de manière exagérée. Chaque équipe officinale devrait pouvoir décider de pratiquer ou non la PDA. Une telle tâche réalisée contre le gré de l'ensemble de l'équipe ne saurait être productive.

CONCLUSION

La France, même si elle n'est plus première consommatrice européenne d'antibiotiques, reste un pays qui en utilise trop. Les conséquences de cette surconsommation détaillée dans la première partie doivent nous pousser en tant que professionnels de santé à trouver des solutions pour la limiter. Les économies espérées à ce niveau en font une composante importante de la problématique. La délivrance à l'unité semble être une des réponses envisageables, mais avant de l'affirmer avec certitude il nous faut attendre le rapport définitif de l'Inserm, fin 2017 au plus tard.

Cependant si la mesure venait à être généralisée il faudrait que cette tâche soit facilitée, grâce par exemple à un effort de l'industrie pharmaceutique qui pourrait adapter les conditionnements des molécules concernées. Au niveau de l'officine il faudra une législation claire et nette quant aux domaines d'intervention et à la rémunération du pharmacien, qui verra sa charge de travail muter et augmenter.

En ce qui concerne la PDA pour un patient hors établissement, actuellement marginale, il apparaît que l'ensemble des prescriptions ne s'y prête pas. Les exemples détaillés au début de la seconde partie le démontrent. Cependant une population semble répondre à ce mode de délivrance et là aussi, l'aspect législatif devra être précisé afin de permettre aux pharmaciens de travailler en adéquation avec des règles précises et approuvées de l'Ordre. Le but de ce procédé est à terme d'éviter le mésusage des médicaments, d'améliorer l'observance des malades et ainsi de limiter les accidents iatrogéniques. Le pharmacien d'officine aurait alors un rôle renforcé en termes de santé publique qui s'inscrirait parfaitement dans le parcours de soins du patient.

Il faudrait malgré tout que chaque pharmacien puisse avoir le choix d'offrir ou non ce service en fonction de son lieu d'exercice, de sa patientèle, et de l'investissement financier inévitable qu'il peut mobiliser pour la PDA. Tout en gardant à l'esprit que plusieurs solutions sont disponibles, et ce pour toutes les catégories d'offices, de la pharmacie de quartier aux structures les plus importantes.

Durant mes premiers mois d'exercice à l'officine j'ai eu l'occasion de travailler dans un établissement pratiquant la PDA à grande échelle. Ceci a suscité chez moi un grand intérêt quant à l'aspect innovant et aux différentes applications possibles et potentiellement prometteuses de cette pratique. Après avoir fait de nombreuses recherches et approfondi le sujet, cette thèse me conforte dans l'idée que le métier de pharmacien d'officine est, et sera toujours en pleine évolution. Cette émergence de nouveaux modes de dispensation en est un exemple et elle pourrait accentuer notre rôle d'acteurs majeurs de la santé en diversifiant et en multipliant nos missions. Cependant seul l'avenir nous dira si ces pratiques se démocratiseront, et sous quelles conditions. Si cela arrivait, l'ensemble de la profession devrait être vigilant à ce que ces modes de dispensation améliorent l'usage du médicament mais ne dénaturent pas notre métier en nous imposant un rôle de « reconditionneurs ».

ANNEXES

Annexe 1 : Décret n°2014-1047 du 15 septembre 2014

16 septembre 2014

JOURNAL OFFICIEL DE LA RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Texte 7 sur 87

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES, DE LA SANTÉ ET DES DROITS DES FEMMES

Décret n° 2014-1047 du 15 septembre 2014 relatif à l'expérimentation de la délivrance à l'unité de médicaments appartenant à la classe des antibiotiques

NOR : AFSP1410241D

Publics concernés : pharmacies d'officine et patients participant à l'expérimentation.

Objet : conditions de mise en œuvre de l'expérimentation relative à la délivrance à l'unité de médicaments appartenant à la classe des antibiotiques par les pharmacies d'officine.

Entrée en vigueur : le présent décret entre en vigueur le lendemain de sa publication.

Notice : l'article 46 de la loi n° 2013-1203 de financement de la sécurité sociale pour 2014 a prévu la mise en œuvre d'une expérimentation, pour une période de trois ans à compter du 1^{er} avril 2014, de la délivrance à l'unité de certains antibiotiques, au sein de pharmacies d'officine, afin d'en mesurer l'impact médico-économique.

Le présent décret a pour objet de préciser les conditions de cette expérimentation, en ce qui concerne notamment les modalités de désignation des officines des régions retenues pour y participer, les modalités de délivrance, de conditionnement, d'étiquetage ainsi que d'information des assurés. Il détermine en outre les règles de fixation du prix à l'unité de vente au public et de prise en charge par l'assurance maladie. Enfin, il précise les modalités selon lesquelles sera réalisée l'évaluation de cette expérimentation.

Références : le présent décret est pris pour l'application de l'article 46 de la loi n° 2013-1203 de financement de la sécurité sociale pour 2014. Il peut être consulté sur le site Légifrance (<http://www.legifrance.gouv.fr>).

Le Premier ministre,

Sur le rapport de la ministre des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes,

Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 5123-7, L. 5125-1 et L. 5132-1 ;

Vu le code de la sécurité sociale ;

Vu l'article 46 de la loi n° 2013-1203 du 23 décembre 2013 de financement de la sécurité sociale pour 2014,

Décrète :

Art. 1^e. – La délivrance à l'unité, à titre expérimental, de certains médicaments à usage humain appartenant à la classe des antibiotiques lorsque leur forme pharmaceutique le permet est conduite dans quatre régions définies par arrêté du ministre chargé de la santé.

Dans ces régions, les officines de pharmacie participant à l'expérimentation sont choisies sur la base du volontariat et en fonction de leur représentativité par rapport au panel défini dans le cadre d'un protocole arrêté par le ministre chargé de la santé. Ce protocole définit également le nombre de pharmacies participant à l'expérimentation, soit pour délivrer des médicaments à l'unité, soit à titre de pharmacies témoins, ainsi que le nombre de patients participant à l'expérimentation.

La liste des spécialités pharmaceutiques faisant l'objet de l'expérimentation est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé.

Les dispositions du code de la santé publique relatives à la dispensation des médicaments s'appliquent dans le cadre de l'expérimentation, sous réserve des dispositions du présent décret.

Art. 2. – Les officines de pharmacie recueillent par écrit, à l'aide d'un formulaire spécifique, le consentement exprès et éclairé des patients qui participent à l'expérimentation.

Art. 3. – L'ordonnance comportant une prescription de spécialités pharmaceutiques entrant dans le champ de l'expérimentation peut être exécutée en unités de prise correspondant au nombre d'unités nécessaires à la durée exacte de traitement.

Le pharmacien veille à respecter la présence, dans le conditionnement remis au patient contenant les unités issues de la division du conditionnement initial, d'une notice d'information pour l'utilisateur.

Art. 4. – I. – Pour la mise en œuvre de l’expérimentation, les pharmacies respectent les règles d’étiquetage et de conditionnement suivantes :

1° Les spécialités mentionnées à l’article 1^{er} du présent décret ayant fait l’objet d’une division de leur conditionnement sont placées dans un nouveau conditionnement extérieur ;

2° Un support papier est joint au nouveau conditionnement extérieur et porte, sur fond blanc, les mentions suivantes, inscrites à l’encre indélébile et de manière à être facilement lisibles et compréhensibles :

a) Les mentions relatives à l’identité du patient : nom et prénom ;

b) Les mentions relatives à la spécialité pharmaceutique :

– le nom ou la dénomination de la spécialité, le dosage, la forme pharmaceutique ;

– si nécessaire, la posologie et les recommandations d’utilisation ;

– le numéro d’enregistrement de la spécialité figurant sur le livre-registre ou dans le système informatisé ;

c) Si nécessaire, la durée du traitement ;

d) Si nécessaire, la date limite d’utilisation ;

e) Le nom et l’adresse de la pharmacie d’officine ayant dispensé la spécialité.

II. – Lorsque le nombre d’unités nécessaires pour la durée du traitement est supérieur au nombre d’unités du conditionnement extérieur initial, ce dernier conditionnement est délivré en l’état, accompagné du nombre d’unités complémentaires. L’ensemble est inséré dans un conditionnement unique, selon les modalités définies au 2^o du présent article.

Art. 5. – Pour l’application du 4^o de l’article R. 5132-10 et du 4^o de l’article R. 5132-13 du code de la santé publique, les quantités de médicaments délivrées sont exprimées en unités de prise.

Art. 6. – Après la délivrance d’unités de prise issues d’une division d’un conditionnement, les unités restantes sont réintroduites dans le conditionnement extérieur initial afin de garantir leur identification, dans l’attente d’une prochaine délivrance à l’unité.

Art. 7. – L’opération de division du conditionnement en vue de la délivrance au détail des médicaments par les pharmaciens d’officine ne constitue pas une opération de fabrication au sens du code de la santé publique. Elle est réalisée par le pharmacien ou, sous sa responsabilité, par le préparateur en pharmacie ou par un étudiant en pharmacie dans les conditions prévues à l’article L. 4241-10 du code de la santé publique.

Art. 8. – Pour chaque spécialité délivrée dans le cadre de l’expérimentation, le prix de vente au public des unités de prise délivrées est égal au prix de vente au public de la spécialité, divisé par le nombre d’unités du conditionnement entier, multiplié par le nombre d’unités de prises délivrées. Ce prix est arrondi, le cas échéant, au centime d’euro supérieur.

Art. 9. – Le montant de la franchise prévue au a de l’article D. 322-5 du code de la sécurité sociale s’applique à l’occasion de chaque délivrance d’un médicament dans le cadre de l’expérimentation, quel que soit le nombre d’unités délivrées.

Art. 10. – I. – Une rémunération est versée à chaque officine de pharmacie délivrant des médicaments à l’unité dans le cadre de l’expérimentation pendant une période de douze mois consécutifs. Cette rémunération comprend :

1° Un forfait d’exécution au titre de la première délivrance à l’unité et de l’indemnisation d’éventuelles unités de conditionnement incomplètes restant en officine en fin d’expérimentation. Ce forfait, fixé à 500 euros, est versé dans les soixante jours suivant la date d’entrée de l’officine dans l’expérimentation ;

2° Un forfait supplémentaire, défini à raison du nombre de délivrances de médicaments à l’unité réalisé, et comprenant deux parts :

a) Une première part, fixée à 500 euros, lorsque la pharmacie réalise au moins 100 délivrances à l’unité au cours du premier semestre de l’expérimentation, à 400 euros pour un nombre de délivrances compris entre 80 et 99 et à 250 euros pour un nombre de délivrances inférieur ou égal à 79. Cette part est versée dans les soixante jours suivant la date d’entrée dans l’expérimentation ;

b) Une seconde part, fixée à 500 euros, lorsque la pharmacie réalise au moins 200 délivrances à l’unité au cours de l’ensemble de la période d’expérimentation, à 400 euros pour un nombre de délivrances compris entre 180 et 199 et à 250 euros pour un nombre de délivrances inférieur ou égal à 179. Cette part est versée dans les soixante jours suivant la fin de l’expérimentation.

Le versement de chacune des deux parts du forfait supplémentaire est conditionné à la communication préalable au ministère chargé de la santé de l’inventaire du nombre d’unités de conditionnement incomplètes et du nombre d’unités de médicament restant dans chacune d’elles.

II. – Une rémunération est versée à chaque officine de pharmacie participant à l’expérimentation à titre de pharmacie témoin. Cette rémunération comprend :

1° Un forfait d’entrée fixé à 150 euros, versé dans les soixante jours suivant l’entrée dans l’expérimentation ;

2° Un forfait supplémentaire fixé à 150 euros, versé dans les soixante jours suivant la fin de l’expérimentation, sous réserve que la pharmacie ait recueilli au moins 50 consentements de patients.

III. – Les rémunérations versées en application du I et du II sont imputées sur les crédits du fonds d’intervention régional défini à l’article L. 1435-8 du code de la santé publique.

Art. 11. – I. – L'évaluation de l'expérimentation de la dispensation à l'unité d'antibiotiques est réalisée sur la base d'indicateurs permettant de mesurer :

- 1^e L'impact sur l'activité des pharmacies ;
- 2^e L'acceptabilité par les pharmaciens et par les patients ;
- 3^e La modification des volumes d'antibiotiques dispensés ;
- 4^e Les économies générées, en tenant compte des surcouûts liés à la rémunération des pharmaciens prévue à l'article 10 du présent décret ;
- 5^e La diminution du volume d'antibiotiques consommés ;
- 6^e La diminution de la quantité d'antibiotiques stockée dans les foyers ;
- 7^e Les changements de comportement vis-à-vis de la consommation d'antibiotiques.

II. – Pour la réalisation de l'évaluation, des informations sont recueillies auprès des officines participant à l'expérimentation, notamment en ce qui concerne les caractéristiques des officines et les motifs d'éventuel refus des patients de recevoir leur médicament en unité de prise et, sous réserve de leur accord et dans des conditions garantissant le respect du secret médical, auprès des patients acceptant de recevoir leur médicament en unité de prise.

Les conditions techniques et méthodologiques de l'évaluation sont déterminées par le protocole mentionné à l'article 1^e.

Art. 12. – Le ministre des finances et des comptes publics et la ministre des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent décret, qui sera publié au *Journal officiel de la République française*.

Fait le 15 septembre 2014.

MANUEL VALLS

Par le Premier ministre :

*La ministre des affaires sociales,
de la santé
et des droits des femmes,*
MARISOL TOURAINE

*Le ministre des finances
et des comptes publics,
MICHEL SAPIN*

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES, DE LA SANTÉ ET DES DROITS DES FEMMES

Arrêté du 15 septembre 2014 fixant la liste des médicaments appartenant à la classe des antibiotiques et faisant l'objet de l'expérimentation de la délivrance à l'unité par les officines de pharmacie en application de l'article 46 de la loi n° 2013-1203 du 23 décembre 2013 de financement de la sécurité sociale pour 2014

NOR : AFSP1410238A

La ministre des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes,

Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 5123-7 et L. 5125-1 ;

Vu l'article 46 de la loi n° 2013-1203 du 23 décembre 2013 de financement de la sécurité sociale pour 2014 ;

Vu le décret n° 2014-1047 du 15 septembre 2014 relatif à l'expérimentation de la délivrance à l'unité de médicaments appartenant à la classe des antibiotiques,

Arrête :

Art. 1^e. – Les médicaments appartenant à la classe des antibiotiques, et présentés sous formes orales sèches, faisant l'objet de présentations adaptées à l'expérimentation de la délivrance à l'unité par les pharmacies d'offices (comprimé, gélule ou poudre pour solution ou suspension buvable en sachet-dose notamment) sont les suivants :

Amoxicilline-acide clavulanique.
Céfixime.
Cefpodoxime.
Céfotiam.
Ciprofloxacine.
Lévofloxacine.
Ofloxacine.
Loméfloxacine.
Péfloxacine.
Moxifloxacine.
Norfloxacine.
Enoxacine.
Fluméquine.
Thiamphénicol.

Art. 2. – Le directeur général de la santé est chargé de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au *Journal officiel de la République française*.

Fait le 15 septembre 2014.

MARISOL TOURAINÉ

Annexe 3 : Propriétés des antibiotiques concernés par l'expérimentation de délivrance unitaire

Amoxicilline/Acide clavulanique (Augmentin®)

L'amoxicilline est une pénicilline du groupe A ou aminopénicilline.

Mécanisme d'action :

L'amoxicilline va agir au niveau de la paroi bactérienne, en inhibant la synthèse du peptidoglycane (en bloquant la 3^{ème} étape de la synthèse du peptidoglycane, l'étape de polymérisation, par inhibition des transpeptidases). Cela abouti à une fabrication inachevée de la paroi et par conséquent à une lyse plus ou moins rapide de la bactérie.

L'acide clavulanique est un inhibiteur de bêta-lactamase : il permet de restaurer l'activité de l'amoxicilline sur les souches productrices de bêta-lactamases.

Principales indications :

- Sinusite bactérienne aiguë
- Otite moyenne aiguë
- Exacerbation de bronchite chronique
- Pneumonie aiguë communautaire
- Cystite
- Infections de la peau et des tissus mous, en particulier cellulite, morsures animales
- Abcès dentaire sévère avec propagation de cellulite
- Infections des os et des articulations, en particulier ostéomyélite

Effets indésirables :

- Réactions allergiques (0.01-0.05%) : urticaires, exanthèmes maculo-papuleux, œdème de Quincke. Ces allergies sont croisées dans 5 à 10% des cas avec les céphalosporines.
- Eruptions cutanées fréquentes si association avec l'allopurinol (>22% des cas)
- Troubles digestifs (plus fréquents qu'avec l'amoxicilline seule) : diarrhées, nausées, vomissements, candidoses, douleurs abdominales, rares cas de colite pseudomembraneuse.

Céfixime (Oroken®), céfpodoxime proxétyl (Orelox®) et céfotiam héxétil (Taketiam®/Texodil®)

Ces trois molécules appartiennent à la classe des céphalosporines de troisième génération.

Mécanisme d'action :

Les céphalosporines font partie, comme l'amoxicilline, de la grande famille des bêta-lactamines, ainsi leur mécanisme d'action est le même. Cependant les céphalosporines possèdent une structure propre qui va présenter un spectre d'activité plus large. Pour les céphalosporines de 3^{ème} génération ce spectre est très étendu, ce qui en fait des molécules précieuses, notamment pour leur activité sur les germes GRAM-, de plus elles présentent une haute résistance aux bêta-lactamases.

Principales indications :

Ces trois molécules ne sont pas administrables par voie IV, elles sont donc réservées aux infections non sévères en pratique de ville :

- Angine
- Sinusite aigue
- Otite moyenne aigue
- Exacerbation de bronchite chronique
- Infections urinaires

Elles sont également parfois utilisées en relai d'une forme injectable (dans la prise en charge de pyélonéphrites par exemple).

Effets indésirables :

- Manifestations d'hypersensibilité : moins fréquentes et moins sévères que pour l'amoxicilline
- Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées. Très rares cas de colites pseudomembraneuses

Thiamphénicol (Thiophénicol®)

C'est un phénicolé bactériostatique agissant sur la sous unité ribosomale 50S.

Principales indications :

- Fièvres typhoïdes
- Infections biliaires
- Infections documentées à germes sensibles
- Méningites à Haemophilus influenzae

Effets indésirables :

- Cytopénies dose-dépendantes précoces
- Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées, candidoses
- Réaction de Kérheimer

Ciprofloxacine (Ciflox®), ofloxacine (Oflocet®), loméfloxacine (Logiflox®), pégloxacine (Péflacine®), norfloxacine (Noroxine®), enoxacine (Enoxor®), lévofloxacine (Tavanic®) et moxifloxacine (Izilox®)

Ces molécules appartiennent à la 2^{nde} génération de quinolones, ou fluoroquinolones, à l'exception de la lévofloxacine et de la moxifloxacine qui sont des quinolones de 3^{ème} génération (cela leur confère une activité anti-pneumococcique).

Mécanisme d'action :

Elles entrent dans le cytoplasme de la cellule bactérienne par une pénétration passive et non saturable. Les quinolones ciblent alors l'ADN-gyrase sur-enroulant l'ADN, ce qui bloque la réPLICATION et empêche donc la synthèse de l'ADN bactérienne.

Principales indications :

- Légionellose, infections sévères à bacilles GRAM- ou staphylocoques sensibles (notamment ostéo-articulaires, génito-urinaires ou encore respiratoires)
- Tuberculose résistante aux traitement classique
- Traitement de troisième intention de la cystite simple pour la ciprofloxacine

Effets indésirables :

- Arthro-myalgies et/ou tendinopathies achilléennes parfois dès les premiers jours entraînant l'arrêt du traitement car il y a un risque important de rupture du talon d'Achille
- Altération des cartilages de conjugaison chez l'enfant d'où un usage fortement déconseillé jusqu'à la fin de la période de croissance
- Phototoxicité
- Troubles digestifs : diarrhées, vomissements, nausées, douleurs digestives

Fluméquine (Apurone ®)

La fluméquine est une quinolone de première génération

Mécanisme d'action :

C'est un antibiotique bactéricide inhibiteur de l'ADN-gyrase bactérienne, actif uniquement dans les infections urinaires après administration orale en raison de son élimination urinaire très rapide.

Principale indication : Infections urinaires basses non compliquées à germes sensibles

Effets indésirables :

- Troubles digestifs : gastralgie, nausées
- Photosensibilisation

Questionnaire patient dans le cadre de ma thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie

Sexe : Age :

1- Êtes-vous au courant qu'une expérimentation de délivrance à l'unité a été menée en France pour certains antibiotiques ?

Oui

Non

2- Vous est-il déjà arrivé de mal prendre un médicament prescrit par le médecin ? (Oubli d'une dose ou double prise par exemple)

Oui, souvent

Oui, rarement

Je ne sais pas / plus

Non

3- Avez-vous déjà dû jeter des médicaments prescrits sur ordonnance non utilisés ?

Oui

Non

3-bis Si oui, pourquoi ?

Votre réponse

4- Utilisez-vous parfois des médicaments sur ordonnance sans en parler au médecin ou au pharmacien ?

- Oui
- Non

4-bis Si oui, pourquoi ?

Votre réponse : _____

5- Seriez-vous favorable à une généralisation de la délivrance à l'unité des médicaments ?

- Oui, pour tous les médicaments
- Oui, pour certains médicaments
- Non

6- Cela serait-il utile pour vous ?

- Oui
- Non

7- Feriez-vous confiance à votre pharmacie pour réaliser cette délivrance ?

- Oui
- Non

Convention de coopération Officine-EHPAD

Entre,

L'Etablissement d'Hébergement pour Personne Agées Dépendant dénommé " ... , sis , ..., ... ", représenté par son gérant, ..., ci-dessous désigné par l'EHPAD

ET

La Pharmacie ..., sis , ..., ..., représenté par son pharmacien gérant ..., ci-dessous désigné par pharmacien dispensateur .

Il est préalablement rappelé que:

Les personnes agées hébergées par l'EHPAD conservent leur droit fondamental au libre choix de leurs professionnels de santé conformément à l'article L. 1110-8 du Code de la Santé Publique.

ARTICLE 1: Objet de la convention

Cette convention de coopération précise les modalités de collaboration entre l'EHPAD et le pharmacien dispensateur.

Elle assure aux résidents qui le souhaitent et qui ont mandaté l'EHPAD à cette fin, l'organisation d'une prestation pharmaceutique qualifiée visant à la sécurisation du circuit du médicament au sein de l'établissement, ainsi qu'au bon usage du médicament.

Cette convention organise ses rapports dans le respect du libre choix et de la dignité du résident ainsi que dans le respect de l'indépendance professionnelle du pharmacien dispensateur.

ARTICLE 2: Respect de la liberté du résident

L'EHPAD s'engage à respecter le libre choix par le résident ou par ses proches, de son pharmacien dispensateur.

Dans les 48 heures suivant l'admission du résident qui l'aura mandaté, l'EHPAD s'engage à remettre au pharmacien dispensateur les données nécessaires à la bonne dispensation des médicaments et les documents utiles (carte vitale ou attestation de sécurité sociale ainsi que la mutuelle du résident).

ARTICLE 3: Personnel référent de l'EHPAD

L'EHPAD s'engage à ce que les médicaments et les informations nécessaires à leur bon usage soient réceptionnés par un de ses personnel dit "personne référente", spécialement formée aux problématiques et au besoin des résidents en soins médicamenteux.

La personne référente possède la qualification d'infirmière.

La personne référente à une fonction technique (réception et vérification des médicaments, ouverture des sacs nominatifs, rangement des traitements, gestion des changements des

traitement, ...) et une fonction de liaison avec l'Officine (transmission des informations administratives, de validation de l'ordonnance).

ARTICLE 4: Personnel référent de l'Officine

Le pharmacien dispensateur s'engage à ce que les médicaments et les informations nécessaires à leur bon usage soient délivrés par un de ses personnel , dit "personne référente" spécialement formé aux problématiques et besoins en EHPAD.

La personne référente possède la qualification de pharmacien ou préparateur en pharmacie ou d'étudiant en pharmacie inscrit en 3ème année.

Le personnel référent à une fonction technique (delivrance des médicaments, dispensation de conseil de bon usage, information sur la sécurisation du circuit du médicament, suivi des alertes, ...) et une fonction de liaison avec l'EHPAD (transmission des données déterminant la sécurisation du circuit et la consommation médicamenteuse).

ARTICLE 5: Dispensation des médicaments

Conformément à l'article R 4235-48 du Code de la Santé Publique et conformément au bonnes pratiques applicables, le pharmacien dispensateur assure l'accomplissement dans son intégralité de l'acte de dispensation.

Le pharmacien dispensateur s'engage à réceptionner les ordonnances de 8 heures à 17 heures chaque jour ouvré , et assure la livraison selon la présente convention.

ARTICLE 6: Substitution

Le pharmacien dispensateur s'engage à promouvoir l'utilisation des médicaments génériques et à substituer des génériques aux princips chaque fois que possible quand le prescripteur ne s'y est pas opposé.

Il s'engage aussi à noter sur la boite le nom du médicament substitué.

ARTICLE 7: Livraison et fréquence de livraison

L'Officine s'engage à assurer la continuité de la prestation comme suit :

- Livraison le soir même des médicaments qui ont fait l'objet d'une demande par fax le jourmème du lundi au vendredi.
- En cas d'urgence la livraison peut s'effectuer le samedi matin jusqu'à 12h00.

ARTICLE 8 : Conservation

L'EHPAD s'engage à disposer d'un local résérve fermé à clé destiné à la réception et au rangement des médicaments préparés ou non, permettant d'assurer leur conservation nominative et leur sécurité, accessible aux seuls médecins, infirmiers et personnel délégue de l'Officine.

Les résidus de traitement sont stockés dans des cartons mis à disposition et récupérés par l'Officine en vue de leur élimination.

ARTICLE 9: Gestion des alertes sanitaires

Le pharmacien dispensateur s'engage à suivre les alertes sanitaires et le retrait de lots et, si nécessaire, à mettre en oeuvre toutes mesures utiles en lien avec le Médecin Coordonnateur de l'EHPAD dans les meilleurs délais.

ARTICLE 10: Transmission des informations

L'EHPAD s'engage à faire participer son pharmacien référent à la commission de coordination gériatrique .

ARTICLE 11: Durée et résiliation

La présente convention entre en vigueur le jour de sa signature

Elle est conclue pour une durée d'un an renouvelable par tacite reconduction d'année en année.

Chacune des parties peut dénoncer la convention à tout moment avec préavis de deux mois adressé par lettre recommandée avec accusé de réception.

Fait à ..., le

Pour la Pharmacie ...
Le pharmacien Gérant

...

Pour L'EHPAD
Le Gérant

...

Annexe 6 : Les différents automates à PDA présents sur le marché



BIBLIOGRAPHIE ET SITOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

- Académie nationale de Pharmacie. La préparation des doses à administrer – PDA : la nécessaire évolution des pratiques de dispensation du médicament. Juin 2013.
- Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Dix ans d'évolution des consommations d'antibiotiques en France. Juin 2011.
- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Emergence des bactéries multi-résistantes, importance renforcée du bon usage des antibiotiques. Novembre 2010.
- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Prévenir la iatrogénèse médicamenteuse chez le sujet âgé. Juin 2005.
- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Schéma commun antivitamines K (AVK). Juillet 2011.
- Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2013. Novembre 2014.
- Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Evolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2012. Juin 2013.
- Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015. Janvier 2017.
- Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance. Avril 2014.
- Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Analyse des ventes de médicaments en France en 2013. Juin 2014.
- Agence régionale de Santé. Attitudes vis-à-vis de l'utilisation et de la délivrance d'antibiotiques à l'unité. Guide d'enquête. 2014.
- Agence régionale de Santé. Attitudes vis-à-vis de l'utilisation et de la délivrance d'antibiotiques à l'unité. Point d'étape. Avril 2015.
- Attali C. et al. Comment prescrire moins d'antibiotiques ? Résultats de l'étude PAAIR. La revue du praticien, médecine générale. Tome 17, n°601 du 10 Février 2003.
- Bacon E., Viennot F. Le système complexe des récepteurs GABA/benzodiazépine. Synthèse médecine/sciences n°8, volume 6, Octobre 1990.
- Baroukh C. pour l'URPS. Amélioration de l'observance médicamenteuse chez le sujet âgé en risque de dépendance. 2014.

- Benusiglio J., Desmeules P. et al. Anticoagulation orale et pharmacogénétique : perspectives pour la pratique clinique. Revue médicale Suisse. 2007. Edition médecine et hygiène.
- Bordieu P. La cotation des actes, 4^{ème} édition. 2015. Edition Lavoisier
- Carlet J. et al. World Alliance Against Antibiotic Resistance, the WAAAR declaration against antibiotic resistance. Juin 2014.
- Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) de Nantes. Enquête officielle d'addictovigilance du Stilnox® (zolpidem). Compte rendu de séance. Juillet 2013.
- Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales et ECN Pilly 2014. Maladies infectieuses et tropicales. 2013. Edition Alinéa plus.
- CRPV de Bordeaux. EMIR : Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risque, sur les hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux. Décembre 2007.
- Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques. Les évènements indésirables graves associés aux soins observés dans les établissements de santé. Résultats des enquêtes nationales menées en 2009 et 2004. 2010.
- European center for disease prevention and control. Surveillance report, Antimicrobial resistance surveillance in Europe. 2013.
- Fournival JL., Mrozovski JM. Livre blanc de l'UNPF pour une PDA maîtrisée et sécurisée en EHPAD. Juin 2015. Edité par les laboratoires Pierre Fabre.
- Gallois P., Vallée JP. et al. pour l'UNAFORMEC. L'observance des prescriptions médicales : quels sont les facteurs en cause ? Comment l'améliorer ? Médecine, volume 2, n°9, Novembre 2006.
- Innovative medicines initiative. New Drugs for Bad Bugs, The innovative Medicines Initiative response to antimicrobial resistance. 2014.
- Institut national de la santé et de la recherche médicale. Memo à l'attention du personnel de pharmacie expérimentatrice. 2014.
- Journal de l'ordre des pharmaciens n°34. PDA : une expérimentation en Basse-Normandie. Mars 2014
- Le marché du médicament en EHPAD, « perspectives d'un circuit en mutation », journal LES ECHOS, Etudes 2014.
- Le quotidien du pharmacien. Guide : agencer, équiper, dynamiser, la pharmacie de demain. 2015
- Legrain S. pour la Haute Autorité de Santé. Consommation médicamenteuse chez le sujet âgé : consommation, prescription, iatrogénie et observance. 2005.
- Ministère chargé de la Santé. Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016. 2011.
- O'Neill J. Review on Antimicrobial Resistance. Antimicrobial resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. 2014.
- Ordre national des pharmaciens. Information, communication et publicité en Officine. Etat des lieux au 30 Juin 2015. 2015

- Ordre national des pharmaciens. Les cahiers de l'Ordre national des pharmaciens : Abus, usage « récréatif », addiction, dopage... La lutte contre le mésusage du médicament. Avril 2015.
- Ordre national des pharmaciens. Recommandations pour l'aménagement des locaux de l'officine. Février 2013.
- Raynaud-Simon A. Service de Gériatrie, hôpital Bichat, Paris. La dénutrition des personnes âgées. 2008.
- Valentin F. Perception du bon usage des antibiotiques en pays de la Loire en 2010 : enquête auprès de la population. Th D Pharm, Nantes, 2012.
- Wai Yin L., Fresco P., Medication adherence measures : an overview. Octobre 2015.
- World Health Organization. Antimicrobial Resistance, Global report on surveillance. 2014.

SITOGRAPHIE

- Altercode. Stilnox 10mg comprimé sécable. 2012. Disponible sur : <http://www.altercode.fr/Pharma/ANSM/STILNOX-10mg/Audio.html>, dernière consultation le 07 Février 2017.
- Ameli. L'iatrogénie médicamenteuse. Disponible sur : <http://www.ameli.fr/assures/prevention-sante/la-iatrogenie-medicamenteuse.php>, dernière consultation le 5 Décembre 2016.
- Ameli. Nomenclature Générale des Actes Professionnels restant en vigueur depuis la décision UNCAM du 11 Mars 2005, version du 20 Juillet 2016. Titre XIV, article X. Disponible sur : <http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/directeurs-d-etablissements-de-sante/codage/ngap.php>, dernière consultation le 07 Février 2017.
- Aspec. Historique des salles propres/blanches. Disponible sur : <http://aspec.fr/historique-des-salles-propresblanches>, dernière consultation le 19 Mars 2017.
- Bouvy M., Cheung K-C. et al. Medication errors : the importance of safe dispensing. British pharmacological society, n°67, Juin 2009.
- Code de la Santé Publique. Article L5126-6-1. 2010. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006690083&dateTexte=&categorieLien=cid>, dernière consultation le 06 Février 2017.
- Code de la Santé Publique. Article L5421-2. 2014. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=470A321DA28387CBAB66019D9F431048.tpdila08v_3?idArticle=LEGIARTI000028351994&cidTexte=LEGITEXT000006072665&categorieLien=id&dateTexte=, dernière consultation le 06 Février 2017.
- Code de la Santé Publique. Article R4235-47. 2004. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006913702&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20060419>, dernière consultation le 06 Février 2017.
- Code de la Santé Publique. Article R4235-48. 2004. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006913703&cidTexte=LEGITEXT000006072665>, dernière consultation le 06 Février 2017.
- Code de la santé publique. Article R5132-29. 2007. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006915625>, dernière consultation le 06 Février 2017.
- Code de la Santé Publique. Article R5132-33. 2007. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006915585&dateTexte=&categorieLien=cid>, dernière consultation le 06 Février 2017.

- Consumer reports. A closer look at prescription bottle labels. Disponible sur : <http://www.consumerreports.org/cro/2011/06/can-you-read-this-drug-label/index.htm>, dernière consultation le 15 Janvier 2017.
- Cour d'appel de Rouen, 29 mai 2008, n° 07/00580, disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichJuriJudi.do?oldAction=rechExpJuriJudi&idTexte=JURITEXT000019523678&fastReqId=1716039921&fastPos=556>, dernière consultation le 15 Janvier 2017.
- Delval D., Bildstein V. pour IMS Health France et le CRIP. Améliorer l'observance, traiter mieux et moins cher. Conférence de presse du 12 Novembre 2014. Disponible sur : <http://lecrip.org/2014/11/12/ameliorer-lobservance-traiter-mieux-et-moins-cher-etude-ims-health-crip/>, dernière consultation le 6 Février 2017.
- Denis F. MTI review. Le fractionnement des médicaments, une fausse bonne idée ? Disponible sur : <http://mti-review.com/fractionnement-medicaments-fausse-bonne-idee/>, dernière consultation le 3 Décembre 2016.
- European center for disease prevention and control. Summary of the latest data on antibiotic consumption in the European Union. Novembre 2014. Disponible sur : <http://ecdc.europa.eu/fr/eaad/antibiotics-get-informed/antibiotics-resistance-consumption/Pages/data-reports.aspx>, dernière consultation le 07 Février 2017
- Forum santé pharmacies. Previscan® change de couleur. 2015. Disponible sur : <http://forumsante.com/Actualites/Previscan-change-de-couleur2>, dernière consultation le 07 Février 2017.
- Fukuda K. Le monde risque de sombrer dans une ère post-antibiotiques : le moment est venu de prendre des mesures énergiques. Disponible sur : <http://www.who.int/mediacentre/commentaries/antibiotic-resistance/fr/>, dernière consultation le 23 Novembre 2016.
- Gutmann L. Résistance aux antibiotiques. Institut national de la santé et de la recherche médicale. Disponible sur : <http://www.inserm.fr/thematiques/immunologie-inflammation-infectiologie-et-microbiologie/dossiers-d-information/resistance-aux-antibiotiques>, dernière consultation le 20 Novembre 2016.
- Haute autorité de santé. Benzodiazépines hypnotiques au long cours : un intérêt thérapeutique limité. Communiqué de presse du 24 Juillet 2014. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1756665/fr/benzodiazepines-hypnotiques-au-long-cours-un-interet-therapeutique-limite, dernière consultation le 07 Février 2017
- Haute Autorité de Santé. Confusion aiguë chez la personne âgée : prise en charge initiale de l'agitation. Mai 2009. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_819557/fr/confusion-aigue-chez-la-personne-agee-prise-en-charge-initiale-de-l-agitation, dernière consultation le 07 Février 2017
- Haute Autorité de Santé. Logiciels d'aides à la prescription pour la médecine ambulatoire certifiés selon le référentiel de la HAS. Version du 30 Janvier 2017. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_672760/fr/logiciels-d-

aide-a-la-prescription-pour-la-medecine-ambulatoire-certifies-selon-le-referentiel-de-la-has, dernière consultation le 07 Février 2017.

- Institut national de la statistique et des études économiques. Estimations de population (résultats provisoires à fin 2016). Janvier 2017. Disponible sur : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1892088?sommaire=1912926>, dernière consultation le 07 Février 2017.
- Le pilulier. Boites distributrices. Disponible sur : <https://lephilulier.com/category/broyeur-medicaments/>, dernière consultation le 15 Janvier 2017.
- Le quotidien du pharmacien. Médicaments à l'unité, 9 pharmaciens sur 10 sont contre. Disponible sur : http://www.lequotidiendupharmacien.fr/actualite/breve/2014/01/16/9-pharmaciens-sur-10-sont-contre_165036, dernière consultation le 3 Décembre 2016.
- Mdose by Multiroir. Medical dispenser : un automate PDA. Disponible sur : <http://www.mdose.fr/medical-dispenser-un-automate-pda.html>, dernière consultation le 14 Janvier 2017.
- Medissimo. Medipac, page de présentation. Disponible sur : <https://www.medissimo.fr/grand-public/medipac/>, dernière consultation le 14 Janvier 2017.
- Ministère de la justice du Québec. Règlement sur l'étiquetage des médicaments et des poisons. Loi sur la pharmacie chapitre P-10, r.15. 2016. Disponible sur : <http://legisquebec.gouv.qc.ca/fr>ShowDoc/cr/P-10,%20r.%2015>, dernière consultation le 3 Décembre 2016.
- Ministère de la santé et de la protection sociale. Loi n° 2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie, article 31. Journal officiel n°0190 du 17 août 2004. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000625158&categorieLien=id>, dernière consultation le 06 Février 2017.
- Ministère de la santé et des sports. Loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires. Journal officiel n°0167 du 22 Juillet 2009. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020879475&categorieLien=id>, dernière consultation le 06 Février 2017.
- Ministère des affaires sociales et de la santé. Arrêté du 7 Janvier 2017 portant application d'une partie de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de zolpidem administré par voie orale. Journal officiel n°0008 du 10 Janvier 2017. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033843028&dateTexte=&categorieLien=id>, dernière consultation le 06 Février 2017.
- Ministère des affaires sociales et de la santé. Loi n° 2013-1203 du 23 décembre 2013 de financement de la sécurité sociale pour 2014. Journal officiel n°0298 du 24 Décembre 2013. Disponible sur :

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000028372809&categorieLien=id>, dernière consultation le 06 Février 2017.

- Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes. Décret n° 2014-1047 du 15 septembre 2014 relatif à l'expérimentation de la délivrance à l'unité de médicaments appartenant à la classe des antibiotiques. Journal officiel n°0214 du 16 Septembre 2014. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2014/9/15/AFSP1410241D/jo>, dernière consultation le 06 Février 2017.
- Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes. Loi n° 2013-1203 du 23 décembre 2013 de financement de la sécurité sociale pour 2014 – Article 46. Journal officiel n°0298 du 24 décembre 2014. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000028372809&categorieLien=id>, dernière consultation le 06 Février 2017.
- Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes. Arrêté du 15 septembre 2014 fixant la liste des médicaments appartenant à la classe des antibiotiques et faisant l'objet de l'expérimentation de la délivrance à l'unité par les officines de pharmacie en application de l'article 46 de la loi n° 2013-1203 du 23 décembre 2013 de financement de la sécurité sociale pour 2014. Journal officiel n°0214 du 16 Septembre 2014. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000029460791&categorieLien=id>, dernière consultation le 06 Février 2017.
- Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes. Arrêté du 3 octobre 2014 fixant la liste des régions participant à l'expérimentation de la délivrance à l'unité des médicaments à usage humain appartenant à la classe des antibiotiques dans des officines de pharmacie en application du décret n°2014-1047 du 15 Septembre 2014 relatif à l'expérimentation de la délivrance à l'unité de médicaments appartenant à la classe des antibiotiques et portant publication du protocole de recherche non interventionnelle de l'expérimentation. Journal officiel n°0234 du 9 Octobre 2014. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000029555654&categorieLien=id>, dernière consultation le 06 Février 2017.
- MLS Technologies. Robotik technology, la solution PDA idéale. Disponible sur : <http://www.robotiktechnology.com/solutions/products>, dernière consultation le 14 Janvier 2017.
- Omedit. Prévenir les erreurs liées aux médicaments antivitamines K – Never Events AVK. 2015. Disponible sur : http://www.omedit-centre.fr/NEVEREVENTAVK_web_gen_web/co/Definition_AVK.html, dernière consultation le 07 Février 2017.
- Onedose Pharma. Formato Onedose® Pack. Disponible sur : <http://www.onedose.eu/productos/formato/>, dernière consultation le 15 Janvier 2017.
- Onedose Pharma. Información de la Unidosis, comparativa de precio por dosis segun presentacion y dosis innecesarias prescritas. Disponible sur :

<http://www.onedose.eu/informacion-de-la-unidosis/>, dernière consultation le 15 Janvier 2017.

- PDA conseil. Les différents types de PDA. Disponible sur : <http://www.pdahealth.com/index.php/pda-conseil/different-types-of-pda/>, dernière consultation le 15 Janvier 2017.
- Pharmaceutical Services Negotiating Committee. Dispensing a prescription. Disponible sur : [http://psnc.org.uk/Dispensing-supply/Dispensing-a-prescription/](http://psnc.org.uk/dispensing-supply/Dispensing-a-prescription/), dernière consultation le 15 Janvier 2017.
- Pilbox. Pilbox classic, référence 94905-FR. Disponible sur : <https://pilbox.fr/piluliers-semainiers/10-grand-pilulier-28-cases.html>, dernière consultation le 14 Janvier 2017.
- Rabaud C. Présentation. Disponible sur : www.antibiolor.org, dernière consultation le 23 Novembre 2016.
- Rault J-F., Le Breton-Lerouillois G., Conseil national de l'ordre des médecins. Atlas de la démographie médicale en France. Janvier 2014. Disponible sur : <https://www.conseil-national.medecin.fr/node/1607>, dernière consultation le 07 Février 2017
- Régie de l'Assurance Maladie du Québec. Règles 24 et 25 de l'entente entre l'association québécoise des pharmaciens propriétaires et le ministre de la santé et des services sociaux. 2015. Disponible sur : <http://legisquebec.gouv.qc.ca/fr>ShowDoc/cs/A-29>, dernière consultation le 07 Février 2017.
- Société Française de Documentation et de Recherche en Médecine Générale. Prévention des chutes accidentelles chez la personne âgée. Novembre 2005. Disponible sur : <http://www.unaformec.org/index.php?page=les-publications>, dernière consultation le 07 Février 2017.
- Thériaque. Monographie Zolpidem act 10mg cpr. Disponible sur : <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=17162>, dernière consultation le 10 Janvier 2017.
- Tribunal administratif de Bordeaux, 5 novembre 2014, n°1201353. Disponible sur <http://jurista33.fr/dotclear/index.php/?post/2014/11/20/en-attente>, dernière consultation le 15 Janvier 2017.
- Union nationale des caisses d'assurances maladie. Avis relatif à la décision de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie portant fixation du taux de participation de l'assuré applicable à des spécialités pharmaceutiques. 14 Novembre 2014. Journal officiel n°0263 du 14 novembre 2014. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000029755208&categorieLien=id>, dernière consultation le 06 Février 2017.

SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

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

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.

GUILLOU Paul

Délivrance à l'unité et PDA : émergence d'un nouveau mode de dispensation à l'officine ? Exemple de l'expérimentation de dispensation unitaire des antibiotiques.

Th. D. Pham., Rouen, 2017, 145 p.

RESUME

Le métier de pharmacien d'officine est en constante évolution et de nouveaux modes de délivrance des médicaments émergent ces dernières années. Ils sont détaillés ici avec dans un premier temps un point sur la délivrance à l'unité des antibiotiques par le biais de l'expérimentation menée en France dans 100 pharmacies en 2014 et 2015. En effet les antibiotiques sont surconsommés et cela entraîne des risques d'impasse thérapeutique. Comment faire, au comptoir de l'officine, pour tenter de remédier à ces problématiques et par la même occasion d'améliorer l'observance des malades ? Nous verrons si la délivrance à l'unité est une bonne option, malgré ses limites et contraintes.

Ensuite le champ de recherche sera élargi, tout d'abord en explorant la iatrogénie en France par le prisme de deux exemples (les AVK et le zolpidem) puis en étudiant les résultats d'un questionnaire mené au comptoir avec les patients, cherchant à mesurer leur attente d'une nouvelle façon de dispenser. Enfin nous aborderons la préparation des doses à administrer, une pratique encadrée dans le cas d'une collaboration entre officine et EHPAD mais dont l'application reste floue quand elle est destinée aux patients d'une pharmacie.

Nous verrons dans quels cas la PDA pourrait-être utilement développée mais aussi quelles sont ses limites, en exposant les différents moyens mis à la disposition des officines pour la réaliser.

MOTS CLES : Délivrance à l'unité – Antibiotiques – PDA – Iatrogénie – Observance

JURY

Président : M. Vaugeois Jean-Marie, Professeur

Membres : Mme Guerard Detuncq Cécile, Professeur associé universitaire

Mme Tharasse-Bloch Christine, Maître de Conférences

M. Dufour Maxime, Docteur en pharmacie

DATE DE SOUTENANCE : 12 Mai 2017