



HAL
open science

Évaluation de l'activité des préparations hospitalières de collyres et impact économique pour l'APHM

Julie Fodimbi

► **To cite this version:**

Julie Fodimbi. Évaluation de l'activité des préparations hospitalières de collyres et impact économique pour l'APHM. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01885741

HAL Id: dumas-01885741

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01885741>

Submitted on 2 Oct 2018

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

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

MÉMOIRE DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPECIALISÉES
DE PHARMACIE OPTION PHARMACIE HOSPITALIERE
PRATIQUE ET RECHERCHE

Soutenu le 28 septembre 2018

Par Mlle Julie FODIMBI
Née le 24 août 1985 à Colmar (68)

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 04 octobre 1988 tenant lieu de

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

----oOo----

TITRE :

**Évaluation de l'activité des préparations hospitalières de collyres et impact
économique pour l'APHM**

----oOo----

JURY :

Président : Monsieur le Professeur Benjamin GUILLET

Membres : Monsieur le Docteur Christophe JEAN

Monsieur le Docteur Pierre BERTAULT-PERES

Madame le Docteur Hélène PEYRIERE



27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	M. Maxime LOYENS
----------------------------	------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE - CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDT Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE	M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Fanny MATHIAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD
PHARMACOCINETIQUE	Mme Nadège NEANT

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

Remerciements

A Monsieur le Professeur Benjamin Guillet,

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites de présider ce jury.

A Monsieur le Docteur Christophe Jean,

Je te remercie sincèrement d'avoir accepté de diriger cette thèse. Je te suis profondément reconnaissante de m'avoir accompagné durant ce travail avec ta gentillesse et tes conseils avisés. Merci infiniment de m'avoir fait partager ton engouement pour le « monde » de la préparation qui a guidé mon internat et, je l'espère, la suite de ma carrière. Ce fut un réel plaisir de travailler à tes côtés.

A Monsieur le Docteur Pierre Bertault-Peres,

Je vous remercie profondément de votre présence au sein de ce jury. Je tiens également à vous remercier tout particulièrement pour l'accueil et la disponibilité que vous m'avez accordé au sein de chacun de vos services. Votre investissement et votre volonté de partager vos connaissances et vos compétences m'ont considérablement marqué.

A Madame le Docteur Hélène Peyriere,

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites d'avoir accepté de juger ce travail.

Aux équipes pharmaceutiques avec qui j'ai eu le plaisir de travailler durant mon internat, et qui ont rendu ma formation d'autant plus agréable et enrichissante.

A tous les co-internes que j'ai pu rencontrer durant ces 4 ans et qui m'ont fait découvrir et apprécier leur région. Merci d'avoir su animer ces semestres passés ensemble.

A ma famille,

Je tiens à remercier avant tout ma mère : pour ta présence et ton soutien sans failles dans les bons comme les mauvais moments durant ce - très ! - long parcours. Merci de tout ce que tu as fait et continues de faire pour moi.

Merci également à mes grands-parents qui ont toujours été là pour moi :

A ma grand-mère, pour tes encouragements et ton affection malgré la distance qui nous sépare

A mon grand-père, j'aurais tellement aimé pouvoir encore partager ce moment avec toi...

Enfin merci à mon frère pour tous les petits moments détente entre 2 révisions qui m'ont bien aidé à tenir le coup pendant toutes ces années d'études.

Table des matières

LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	4
LISTE DES FIGURES.....	6
LISTE DES TABLEAUX	7
INTRODUCTION.....	8
PARTIE 1 : LA PHARMACOTECHNIE.....	10
I. CONTEXTE REGLEMENTAIRE.....	10
A. Activités et missions des PUI.....	10
B. Les différents types de préparations	12
C. Textes de référence en matière de préparation	14
D. La facturation des préparations	20
E. La sous-traitance à d'autres établissements.....	22
II. PREPARATIONS HOSPITALIERES DE PRODUITS STERILES	23
A. Exigences des BPP.....	23
B. Etapes préalables à la réalisation d'une préparation hospitalière	35
III. PROPRIETES DES COLLYRES	41
A. Exigences de préparations des collyres	41
B. Formulations de collyres	46
C. Modalités d'emploi des collyres.....	48
IV. UTILISATION DES COLLYRES.....	49
A. Infections oculaires traitées en milieu hospitalier	50
B. Les collyres renforcés.....	54
C. Néosynéphrine.....	60
D. Résultats des études de stabilité des collyres fabriqués à l'APHM.....	62
V. PRESENTATION DE L'ACTIVITE DE PREPARATION A L'APHM	62
A. Circuit de fabrication des préparations hospitalières stériles de collyre.....	63
B. Dispensation des préparations	68
C. Les préparations réalisées par la PUI de Sainte-Marguerite.....	70
PARTIE 2 : ESTIMATION DU COÛT DE FABRICATION DES PRÉPARATIONS HOSPITALIÈRES DE COLLYRES.....	82
I. METHODE D'EVALUATION DES COUTS D'UNE ACTIVITE	82
A. Inventaire des charges à incorporer dans le calcul des coûts.....	83
B. Identification des charges directes.....	83
C. Identification des charges indirectes	84

D.	Documentation et calcul du coût total	85
II.	APPLICATION AU COUT DE FABRICATION DE LOTS DE COLLYRES	85
A.	Coûts directs	85
B.	Coûts indirects.....	89
III.	ESTIMATION DU COUT DES PREPARATIONS DE COLLYRES DE L'APHM	93
A.	Fabrication d'un lot de collyre	93
B.	Contrôles d'un lot de collyre	97
C.	Frais de commande et de livraison	99
D.	Frais annexes.....	100
E.	Coûts totaux de fabrication.....	103
IV.	ANALYSE DES COUTS CALCULES.....	105
A.	Répartition des dépenses par processus.....	105
B.	Répartition des frais de fabrication.....	105
C.	Coût des contrôles	107
D.	Coûts de dispensation.....	107
E.	Limites de la méthode de calcul des coûts	108
V.	COMPARAISONS DES COUTS	110
A.	AGEPS	110
B.	Autres établissements.....	111
PARTIE 3 : ÉVOLUTION DES PRODUCTIONS ET CONSOMMATIONS DE		
PRÉPARATIONS HOSPITALIÈRES DE COLLYRES ENTRE 2016 ET 2017		
I.	LES PRODUCTIONS DE COLLYRES HOSPITALIERS ENTRE 2016 ET 2017	113
A.	Présentation de l'activité de production durant la période 2016 - 2017	113
B.	Coûts de production totaux sur la période 2016 - 2017.....	116
II.	LES CONSOMMATIONS DE COLLYRES HOSPITALIERS ENTRE 2016 ET 2017	117
A.	Détail des consommations globales entre 2014 et 2017.....	117
B.	Les tendances de prescription entre 2016 et 2017.....	119
C.	Les consommations par site	125
D.	Bilan économique des consommations sur la période 2016 – 2017.....	128
III.	PERTES ET PERIMES.....	131
A.	Lots non-conformes.....	131
B.	Péremption des produits	133
C.	Flacons de contrôles	135
IV.	ESTIMATION DES ECONOMIES GENEREES SUR LA PERIODE 2016-2017.....	136
A.	Autonomie de préparation	136
B.	Adoption d'un préparatoire unique	139

PARTIE 4 : PISTES D'AMÉLIORATIONS ET PERSPECTIVES FUTURES	143
I. AMELIORATIONS A COURT TERME	143
A. Logiciel de gestion des préparations	143
B. Évolution des équipements de production.....	147
C. Optimisation des conditions de transport et de délivrance des collyres	149
D. Réalisation des préparations par les PPH	150
E. Développement des préparations hospitalières	151
II. PLATEFORME DE PHARMACOTECHNIE.....	153
III. LES GROUPEMENTS HOSPITALIERS DE TERRITOIRE.....	155
CONCLUSION	157
BIBLIOGRAPHIE	159
ANNEXES	165

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AGEPS : Agence Générale des Equipements et Produits de Santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de la Santé et du Médicament

APHM : Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille

APHP : Assistance Publique des Hôpitaux de Paris

ARS : Agence Régionale de la Santé

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

BPP : Bonnes Pratiques de Préparation

BPPH : Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière

BSS : Bright Stock Solvent

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CLIN : Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

CSP : Code de la Santé Publique

DASRI : Déchets d'Activité de Soins à Risques

DDS : Décontamination Digestive Sélective

EPPI : Eau Pour Préparation Injectable

GERPAC : Groupe d'Evaluation et de Recherche sur la Protection en Atmosphère Contrôlée

GHS : Groupe Homogène de Séjour

GHT : Groupements Hospitaliers de Territoire

GMP : Good Manufacturing Practice

HAS : Haute Autorité de Santé

HEPA : High Efficiency Particulate Air

HPLC : High-Performance Liquid Chromatography

HTA : Hypertension artérielle

ICH : International Conference on Harmonisation

IGAS : Inspection Générale des Affaires Sociales

NABM : Nomenclature des Actes de Biologie Médicale

PIC/S : Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme

PPH : Préparateur en Pharmacie Hospitalière

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SARM : Staphylocoque Aureus Résistant à la Méricilline

SFPC : Société Française de Pharmacie Clinique

SCQIP : Service Central de la Qualité et de l'Information Pharmaceutique

T2A : Tarification à l'Activité

TRA : Test de Remplissage Aseptique

TTC : Toutes Charges Comprises

TVA : Taxe sur la Valeur Ajoutée

UFC : Unité Formant Colonie

USP : United States Pharmacopeia

ZAC : Zone à Atmosphère Contrôlée

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Exemple d'étiquette d'un collyre contenant une substance vénéneuse (modèle B4)	17
Figure 2: Paramètres critiques permettant de maîtriser le risque microbiologique	23
Figure 3 : Étapes de mise en place d'une nouvelle préparation hospitalière.....	35
Figure 4 : Proportions d'unités préparées en 2017 par type de préparation	71
Figure 5 : Évolution de l'activité du préparatoire entre 2014 et 2017	72
Figure 6 : Évolution de l'activité du préparatoire en 2016-2017	72
Figure 7 : Évolution comparative des productions de préparations magistrales et hospitalières entre 2014 et 2017	73
Figure 8 : Évolution du nombre d'unités produites en préparations magistrales et hospitalières	73
Figure 9 : Évolution de l'activité par type de préparation hospitalière	75
Figure 10 : Proportions annuelles d'unités fabriquées par types de préparations hospitalières	75
Figure 11 : Rapports annuels entre le nombre de préparations stériles et non-stériles.....	76
Figure 12 : Évolution du nombre de collyres fabriqués entre 2014 et 2017	76
Figure 13 : Évolution du nombre total de flacons de collyres fabriqués entre 2014 et 2017	77
Figure 14 : Proportions des différents collyres fabriqués entre 2014 et 2017	78
Figure 15 : Nombre d'unités produites mensuellement en garde.....	79
Figure 16 : Nombre de préparations réalisées mensuellement en garde	80
Figure 17 : Évolution du nombre de préparations réalisées en garde par forme galénique.....	80
Figure 18 : Part des étapes de fabrication et de contrôle dans le coût total des collyres de vancomycine	105
Figure 19 : Part des coûts directs et indirects dans les frais de fabrication	105
Figure 20 : Répartition des coûts directs de fabrication	106
Figure 21 : Répartition des coûts indirects de fabrication	106
Figure 22 : Évolution de la production des collyres hospitaliers en 2016-2017	114
Figure 23 : Comparaison des productions par collyre entre 2016 et 2017	115
Figure 24 : Évolution des dispensations de collyres entre 2014 et 2017.....	118
Figure 25 : Évolution des dispensations de collyres renforcés entre 2014 et 2017.....	118
Figure 26 : Évolution de la consommation totale de collyres hospitaliers en 2016-2017.....	119
Figure 27 : Proportions d'unités dispensées par collyre renforcé en 2016 et 2017	120
Figure 28 : Évolution trimestrielle des consommations de collyres de vancomycine et de gentamicine	120
Figure 29 : Évolution mensuelle des consommations de collyres de ceftazidime entre 2016 et 2017	121
Figure 30 : Évolution mensuelle des consommations de collyres de Pipéracilline en 2017	122
Figure 31 : Évolution mensuelle des consommations de collyres de voriconazole et d'amphotéricine B	123
Figure 32 : Évolution mensuelle des consommations de collyres de néosynéphrine entre 2016 et 2017	124
Figure 33 : Consommations totales de collyres par site en 2016 et 2017	126
Figure 34 : Proportions des consommations de collyres renforcés de chaque site entre 2016 et 2017	127
Figure 35 : Présentation de systèmes clos : Spike® sécurisé et système Spiros®	147
Figure 36 : Présentation des emballages cartonnés secondaires des collyres hospitaliers dispensés par l'AGEPS.....	150

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Nombre minimal d'unités à examiner pour les préparations ophtalmiques	26
Tableau II : Quantités minimales de préparation à contrôler pour chaque milieu liquide	27
Tableau III : Caractéristiques particulières des ZAC selon les BPP	29
Tableau IV : Recommandations des BPP pour la surveillance microbiologique des ZAC en activité .	31
Tableau V : Durées de conservation des collyres préparés par l'APHM	62
Tableau VI : Nombre d'unités produites à Sainte-Marguerite en 2017 par type de préparation.....	71
Tableau VII : Nombre d'unités produites par type de préparation hospitalière entre 2014 et 2017	74
Tableau VIII : Nombre de flacons produits par collyre entre 2014 et 2017.....	77
Tableau IX : Évolutions annuelles des productions par collyre	78
Tableau X : Coûts horaires des différents corps de métier impliqués dans le circuit des préparations de collyres	86
Tableau XI : Prix négociés 2017 des spécialités utilisées dans la préparation des collyres.....	87
Tableau XII : Coût des trajets entre Sainte-Marguerite et les différents sites de l'APHM	88
Tableau XIII : Coût des différents actes réalisés au cours des contrôles microbiologiques.....	92
Tableau XIV : Détail des frais de structure pour l'APHM.....	93
Tableau XV : Répartition des coûts de fabrication par collyre	94
Tableau XVI : Détail du forfait habillage pour chaque préparation réalisée.....	95
Tableau XVII : Détail du forfait nettoyage pour chaque préparation réalisée	95
Tableau XVIII : Montant total des frais de fonctionnement par préparation	96
Tableau XIX : Coût total des contrôles d'analyses réalisés au SCQIP pour chaque lot de collyres	98
Tableau XX : Coût des contrôles microbiologiques selon la taille du lot de collyres.....	99
Tableau XXI : Frais de commande de collyres selon les sites de l'APHM.....	100
Tableau XXII : Coûts du lancement des productions des préparations hospitalières de collyres	103
Tableau XXIII : Coûts de production totaux des préparations hospitalières de collyres	104
Tableau XXIV : Coûts de production des préparations hospitalières de collyres en 2016 et 2017.....	116
Tableau XXV : Nombre de flacons dispensés par collyre entre 2014 et 2017.....	117
Tableau XXVI : Nombre de commandes de collyres passées par chaque site en 2016 et 2017	127
Tableau XXVII : Dépenses liées à la consommation de préparations hospitalières de collyres de l'APHM.....	128
Tableau XXVIII : Montant des bénéfices générés par la rétrocession de collyres hospitaliers en 2016 et 2017	129
Tableau XXIX : Pertes liées aux lots de collyres non-conformes en 2016 et 2017	131
Tableau XXX : Pertes liées aux flacons de collyres périmés en 2016 et 2017	133
Tableau XXXI : Coûts de revient annuels d'achats de collyres hospitaliers pour l'APHM en cas de fourniture exclusive auprès de l'AGEPS.....	137
Tableau XXXII : Coûts de revient totaux de l'activité de préparations hospitalières de collyres internes à l'APHM.....	138
Tableau XXXIII : Comparaison des coûts de production de préparations magistrales et hospitalières de collyres de Vancomycine	141
Tableau XXXIV : Répercussions d'un accroissement de la taille des lots de collyres renforcés sur les coûts de fabrication	152

INTRODUCTION

Les Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) des établissements de santé sont, à l'heure actuelle, de plus en plus sollicitées pour la réalisation de préparations lorsqu'il n'existe aucune spécialité équivalente sur le marché. Le faible intérêt des industriels pour la production de certaines formes galéniques ou de certains dosages a conduit les PUI à engager leurs ressources et leurs compétences dans la fabrication de ces formulations afin de répondre aux besoins de leurs patients.

Dans le domaine de l'ophtalmologie notamment, certaines pathologies d'urgence ne sont pas convenablement couvertes par les traitements disponibles. Pour pallier à ce déficit, l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille (APHM) a développé ses propres préparations hospitalières de collyres. La réalisation de telles productions doit cependant satisfaire à des exigences réglementaires strictes et à des critères de qualité définis, nécessitant des moyens importants, afin d'encadrer les fabrications et de sécuriser l'ensemble du processus de préparation.

Les premières productions de lots de collyres ont ainsi débuté en 2014. Considérant la taille de l'établissement, les consommations ont rapidement progressé et ont nécessité l'accroissement de la gamme de préparation et des quantités fabriquées. Cette activité grandissante s'est naturellement accompagnée d'une augmentation des coûts de production.

Dans le contexte économique actuel, la maîtrise des dépenses fait l'objet d'une attention particulière dans le milieu hospitalier. La productivité du secteur de préparation doit donc être évaluée afin de pouvoir poursuivre sa mission de fournir à la fois des produits de qualité, tout en remplissant les impératifs économiques auxquels l'établissement est soumis.

L'objectif de ce travail est donc d'estimer au mieux le coût de production des préparations de collyres de l'APHM afin de pouvoir mesurer les économies générées par la mise en place d'une fabrication interne de préparations hospitalières. Cette analyse doit permettre de mettre en évidence les lacunes du circuit actuel de préparation, d'en dégager les causes et de réfléchir aux moyens d'y remédier, atténuant ainsi encore l'impact des dépenses occasionnées.

Dans un premier temps, nous présenterons le contexte réglementaire propre à la réalisation de préparations hospitalières en PUI et, plus particulièrement, les contraintes spécifiques à la fabrication de collyres. Nous détaillerons également l'activité de préparation telle qu'elle est

organisée au sein de l'APHM. Ensuite nous exposerons la méthode de calcul de coût de nos préparations avec l'ensemble des frais pris en compte dans notre estimation. Dans la troisième partie, nous commenterons la progression des productions et des tendances de consommations de collyres sur l'établissement sur la période 2016-2017 et nous utiliserons les coûts de préparation calculés pour chiffrer l'activité générée en vue de constater sa rentabilité dans ses conditions actuelles de pratique. Enfin, pour terminer, nous avancerons des propositions d'évolution à mettre en place sur le secteur de préparation afin d'améliorer l'offre de soins, en évoquant rapidement les perspectives prochaines de développement prévues sur l'établissement pouvant également impacter ses productions.

PARTIE 1 : LA PHARMACOTECHNIE

Dans le milieu hospitalier, le terme de pharmacotechnie regroupe l'ensemble des activités de préparation de médicaments au sein d'une PUI. Ces préparations permettent de répondre à des besoins cliniques de l'établissement tout en garantissant la sécurité des traitements proposés.

I. Contexte réglementaire

A. Activités et missions des PUI

1. Législation

La loi n° 92-1279 du 8 décembre 1992 relative à la pharmacie et au médicament mentionne pour la première fois la notion de PUI au sein des établissements de santé (1). Les activités des PUI y sont définies de façon à pouvoir répondre à l'ensemble des besoins pharmaceutiques des patients de l'établissement de santé, ou du groupement de coopération, dont elles dépendent. Par la suite, le décret 2000-1316 du 26 décembre 2000 va faire la distinction entre les missions obligatoires et optionnelles des PUI (2).

L'article R.5126-8 du Code de la Santé Publique (CSP) précise notamment l'obligation pour toute PUI d'assurer, pour la prise en charge des patients de l'établissement de santé :

- La gestion, l'approvisionnement, la préparation, le contrôle, la détention et la dispensation des médicaments ainsi que des dispositifs médicaux stériles
- La réalisation de préparations magistrales à partir de matières premières ou de spécialités pharmaceutiques
- La division de produits officinaux

L'article R.5126-9 du CSP définit, lui, les activités dites « facultatives » des PUI. Parmi elles, on peut citer en particulier la réalisation de préparations hospitalières à partir de matières premières ou de spécialités pharmaceutiques, la vente de médicaments au public (rétrocession) dans les conditions prévues à l'article L.5126-4 du CSP, ainsi que la préparation (magistrale ou hospitalière) pour le compte d'autres établissements ou de

professionnels de santé libéraux, dans les conditions prévues au cinquième et sixième alinéas de l'article L.5126-2 et l'article L.5126-3 du CSP.

L'exercice de ces activités est soumis à autorisation préalable, obtenue auprès de l'Agence Régionale de Santé (ARS), sous réserve que la PUI dispose de moyens suffisants en locaux, personnel, équipements et systèmes d'information pour être en mesure de les réaliser.

La réalisation de préparations hospitalières ne constitue donc pas une activité obligatoire pour les PUI.

2. Référentiels de pharmacie hospitalière

➤ Les Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalières (BPPH) :

Le décret 2000-1316 du 26 décembre 2000 prévoit également que les PUI se conforment aux bonnes pratiques de pharmacie hospitalière.

Ces BPPH sont parues dans l'arrêté du 22 juin 2001 du ministre délégué à la Santé. Elles définissent les principes de fonctionnement et d'organisation des PUI ainsi que les systèmes à mettre en place pour améliorer la sécurité du personnel et des produits préparés (3).

Elles comportent, dans ce sens, des chapitres relatifs à la gestion de la qualité, au personnel, ainsi qu'aux locaux et équipements aménagés au sein des PUI. Pour le moment, une seule ligne directrice relative à la préparation des dispositifs médicaux stériles a été rédigée. A l'heure actuelle aucune nouvelle édition n'est venue compléter cette première version.

Concernant les préparations, les BPPH indiquent la nécessité d'utiliser des locaux et des équipements spécifiques, dédiés à la préparation de médicaments stériles, à risque ou particulièrement dangereux. Aucune directive n'y est donnée quant à la réalisation en elle-même des préparations.

➤ **Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) :**

La Société Française de Pharmacie Clinique a publié en 2010 la deuxième édition de son référentiel de pharmacie hospitalière, construit sur le modèle du manuel de certification des établissements de santé de la Haute Autorité de Santé (HAS).

Il s'agit d'un outil d'auto-évaluation pour les pharmaciens, élaboré par des professionnels de la santé et des membres de sociétés savantes afin d'améliorer les pratiques et la qualité des activités réalisées au sein des PUI (4).

Ce document est classé sous forme de grandes thématiques propres à l'exercice de la pharmacie hospitalière. Le chapitre 6 concerne spécifiquement la préparation et le contrôle des médicaments et reprend l'ensemble des critères du circuit des préparations : analyse des prescriptions, réalisation de la préparation, libération et délivrance.

B. Les différents types de préparations

L'article L.5121-1 du CSP donne les définitions des deux types de préparations fabriqués en milieu hospitalier (5):

- **Les préparations magistrales**, soit : « tout médicament préparé selon une prescription médicale, destiné à un malade déterminé, en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible disposant d'une autorisation de mise sur le marché, de l'une des autorisations mentionnées aux articles L.5121-9-1 et L.5121-12, d'une autorisation d'importation parallèle ou d'une autorisation d'importation délivrée à un établissement pharmaceutique dans le cadre d'une rupture de stock d'un médicament, soit extemporanément en pharmacie, soit dans les conditions prévues à l'article L.5125-1 ou à l'article L.5126-2 »

- **Les préparations hospitalières** : « tout médicament, à l'exception des produits de thérapie génique ou cellulaire, préparé selon les indications de la Pharmacopée et en conformité avec les bonnes pratiques mentionnées à l'article L.5121-5, en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée disposant d'une autorisation de mise sur le marché, de l'une des autorisations mentionnées aux articles L.5121-9-1 et L.5121-12, d'une autorisation d'importation parallèle ou d'une

autorisation d'importation délivrée à un établissement pharmaceutique dans le cadre d'une rupture de stock d'un médicament, par une pharmacie à usage intérieure d'un établissement de santé, ou par l'établissement pharmaceutique de cet établissement de santé autorisé en l'application de l'article L.5124-9 ou dans les conditions prévues à l'article L.5126-2 ».

La définition des préparations hospitalières et notamment de ses conditions de fabrication a fait l'objet de nombreuses modifications. Elles sont ainsi réalisées à l'avance et stockées dans des conditions appropriées pour garantir leur conservation. Elles sont dispensées à un ou plusieurs patients de l'établissement de santé dont dépend la PUI sur présentation d'une prescription médicale.

En pratique, les préparations hospitalières actuellement réalisées en PUI répondent essentiellement à trois types de besoins cliniques :

- Adaptation posologique ou galénique de formules médicamenteuses adultes à la population pédiatrique

Exemple : Solution buvable de Sildénafil à 5 mg/mL

- Modification de concentrations ou des formulations de médicaments existants

Exemple : Collyre de Vancomycine à 50 mg/mL

- Élaboration de formules de principes actifs à des concentrations ou des indications nouvelles

Exemple : Solution de décontamination digestive sélective (DDS)

Depuis novembre 2004, toute nouvelle préparation hospitalière réalisée par une PUI agréée, aussi bien pour le compte de l'établissement de santé dont elle dépend que pour celui d'autrui, doit être déclarée à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM).

Afin d'en simplifier la démarche, l'ANSM a, dès 2001, mis en place une application de télédéclaration dédiée et sécurisée : PrHosper, qui constitue une véritable base de données des

préparations hospitalières réalisées, consultable par l'ensemble des pharmaciens hospitaliers (6).

Parmi les éléments du dossier de déclaration figurent d'une part, des renseignements généraux concernant la préparation tels que le ou les principes actifs et excipients utilisés, leur origine, et d'autre part des données pharmaceutiques : dosage, indication, population cible... L'annexe 1 présente la fiche de déclaration de la fabrication des collyres de vancomycine à l'APHM.

Toute nouvelle préparation hospitalière doit ainsi être déclarée dans un délai d'un mois après sa réalisation par le pharmacien responsable de la PUI.

De même, tous les deux ans, un bilan qualitatif et quantitatif (nombre d'unités préparées) des préparations hospitalières réalisées durant la période biannuelle doit être transmis à l'ANSM (7). Tout arrêt de production d'une préparation doit également être signalé avec le motif de sa cessation.

L'ANSM s'appuie sur ces déclarations pour évaluer l'intérêt thérapeutique des préparations signalées et en déterminer le besoin au niveau national. En étudiant le rapport bénéfice-risque des préparations réalisées, elle entend sécuriser leur production et leur utilisation par l'intermédiaire de communiqués ou de mises en garde en rapport avec la manipulation de certaines substances ou en vue de faire évoluer la réglementation.

Enfin, comme pour n'importe quel médicament, tout effet indésirable survenu suite lors de l'utilisation de préparations magistrales ou hospitalières doit faire l'objet d'une déclaration auprès de la pharmacovigilance.

C. Textes de référence en matière de préparation

Afin de garantir la qualité des préparations fabriquées et dispensées, les pharmaciens ont à leur disposition un ensemble de référentiels et de guides sur lesquels ils peuvent s'appuyer pour mettre en œuvre les moyens nécessaires à assurer une production sécurisée pour leurs patients et leur personnel. Parmi ces ressources, à l'heure actuelle, seules les pharmacopées

françaises et européennes ainsi que les Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) sont considérées comme des textes opposables pour les PUI en France.

1. Les Bonnes Pratiques

Selon l'article L.5121-5 du CSP, les préparations doivent être réalisées en suivant les bonnes pratiques. La taille des lots produits détermine le texte auquel se référer :

- Les Bonnes Pratiques de Préparation s'appliquent pour des productions de lots de moins de 300 unités galéniques. Elles s'adressent plutôt aux officines et aux PUI.
- Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) sont l'équivalent des BPP mais davantage tournées vers l'industrie pharmaceutique. Elles s'appliquent aux lots de production de grande taille (supérieurs à 300 unités) et imposent des règles de fabrication plus contraignantes, difficilement applicables en PUI ou à l'officine.

1.1. Bonnes Pratiques de Préparation

Publiées au Journal Officiel du 21 novembre 2007 par l'ANSM, les BPP constituent le texte de référence en matière de pharmacotechnie, opposable, et s'appliquant à l'ensemble des préparations magistrales, hospitalières et officinales, réalisées aussi bien dans les PUI que dans les officines.

Leur objectif est de garantir la qualité des préparations réalisées et par ce biais, la sécurité des patients en améliorant notamment la gestion des risques et la traçabilité de l'ensemble des étapes de la chaîne de préparation. Les activités de sous-traitance sont également davantage encadrées (8).

Les BPP s'articulent en trois parties : la première reprend les principes généraux applicables à l'ensemble des préparations. La deuxième présente les dispositions à prendre dans le cadre de la réalisation de préparations stériles ou comportant des substances dangereuses. La dernière partie est plus spécifique au milieu hospitalier puisqu'elle traite des préparations rendues nécessaires par les recherches biomédicales d'une part, et des préparations de produits radiopharmaceutiques d'autre part.

1.2. Bonnes Pratiques de Fabrication

La première version des BPF en France remonte à 1978. Elles correspondent à une transposition en droit français des Good Manufacturing Practices (GMP), référentiel qualité établi par les institutions européennes et applicables dans le cadre de la fabrication de médicaments à usage humain ou vétérinaire.

Les BPF se rapprochent davantage des réalités industrielles de fabrication et des exigences devant être respectées durant la production de médicaments, notamment les conditions dans lesquelles un produit stérile doit être fabriqué (9).

Un récent rapport de l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS) portant sur les pratiques actuelles de nutrition parentérale en pédiatrie a mis en évidence la nécessité d'une remise à jour des BPP qui n'ont pas été actualisées depuis leur première parution il y a 10 ans (10). Le niveau de risque des différentes préparations, en particulier, n'est pas suffisamment pris en compte dans la version actuelle. Leur prochaine révision est ainsi prévue dans les mois à venir et devrait tendre vers un rapprochement du niveau d'exigence attendu en industrie concernant les pratiques de fabrication.

2. Règles d'étiquetage

Les règles d'étiquetage des préparations sont fixées par le décret n°2012-1201 entré en vigueur depuis le 1^{er} avril 2013 (11). Les étiquettes doivent comporter toutes les mentions relatives à l'identification précise de la préparation, permettant notamment sa traçabilité et la sécurité de son utilisation.

L'utilisation d'étiquettes sur fond blanc est exigée, leur format est adapté à la taille du conditionnement sans toutefois en empêcher le mirage pour constater l'absence de particules ou la limpidité des solutions. Les mentions portées sur les étiquettes sont lisibles, compréhensibles et indélébiles. Les conditionnements primaires comme secondaires doivent porter cet étiquetage.

Selon sa taille, l'étiquette doit mentionner les informations suivantes :

- Le nom ou la dénomination de la préparation, le dosage, la forme pharmaceutique et son destinataire (nourrissons, enfants, adultes)
- La composition qualitative et quantitative en substances actives par unité de prise ou pour une masse ou un volume déterminé selon le type de préparation.
- Le contenu en masse, volume ou par unité de prise
- Les excipients
- La voie d'administration
- Le mode d'administration

Plus spécifique à la traçabilité, le numéro d'ordonnancier, la date limite d'utilisation ainsi que les conditions de conservation et les nom et adresse de la PUI doivent également figurer sur l'étiquette.

Pour faciliter cet étiquetage, l'ANSM met à disposition pour chaque forme galénique réalisée, un modèle d'étiquette type (figure 1) (12).

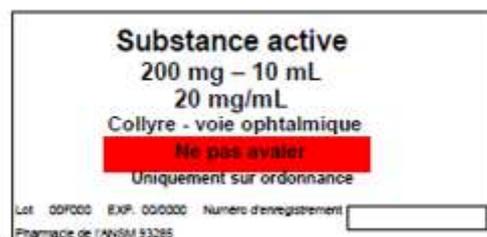


Figure 1: Exemple d'étiquette d'un collyre contenant une substance vénéneuse (modèle B4)

3. La Pharmacopée

La pharmacopée est un ouvrage réglementaire, également opposable, rédigé sous forme de monographies afin de guider les PUI dans leur activité de préparation.

La 9^{ème} édition de la Pharmacopée européenne est en vigueur depuis janvier 2017. Elle est élaborée sous la supervision du Conseil d'Europe, et selon une convention signée par les 37 pays membres de l'Union Européenne. Elle est complétée dans certains états comme la France par une pharmacopée nationale. Ainsi la 11^{ème} édition de la Pharmacopée française publiée par l'ANSM est en application depuis le 1^{er} juillet 2012. Elle comprend des textes

complémentaires à ceux de la Pharmacopée européenne et des textes nationaux applicables par arrêtés ministériels.

Les préparations sont réalisées en accordance avec les textes généraux de la pharmacopée ainsi que ceux des monographies. Ces dernières définissent les caractéristiques qualitatives et quantitatives des substances entrant dans la fabrication des préparations, les procédés de préparations, et les méthodes d'analyse permettant d'assurer une qualité optimale des produits finis, compatible avec les exigences de la santé publique (13).

Intégré à la Pharmacopée française, le Formulaire national consiste en une liste de formulations de préparations ayant pour but une harmonisation des pratiques de préparations et des exigences de qualité et de contrôle à appliquer pour les formules y figurant. Pour la réalisation de ces préparations, le pharmacien doit se conférer et se conformer aux procédés décrits dans le formulaire.

Ce formulaire était initialement amené à évoluer et à accroître son répertoire de préparations avec pour projet d'y intégrer des collyres ainsi que des formules pédiatriques. Il est cependant, à l'heure actuelle, freiné par un manque de collaboration.

4. Autres sources

Les textes réglementaires actuels n'apportent que très peu d'indications ou de recommandations quant à la validation des méthodes d'analyse et de contrôle des préparations ainsi que la détermination de leurs péremptions.

Pour les aider dans leurs pratiques, les pharmaciens peuvent s'appuyer sur d'autres sources et guides propres à la préparation :

➤ Guide des PIC/S (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme):

Il s'agit d'un guide destiné à l'origine aux inspecteurs des pharmacies afin d'harmoniser leur méthodologie d'inspection des pratiques de préparation des médicaments. Ce guide, dernièrement révisé en mars 2014 et rédigé par des instances européennes, se rapproche dans sa forme des BPP (14). L'accent y est en effet mis sur la mise en place d'un système de qualité efficace, mais selon des recommandations propres aux BPF.

Pour les PUI, l'objectif n'est pas de suivre à la lettre les recommandations du guide des PIC/S, qui n'est en aucune mesure un texte opposable en France, et qui suit encore une fois le niveau d'exigence requis des BPF, mais il offre une aide aux pharmaciens par rapport à certains points des BPP dont l'application pratique reste relativement peu développée.

A titre d'exemple, les PIC/S insistent davantage sur la mise en place des contrôles environnementaux physiques et microbiologiques, apportant notamment plus de précision quant aux fréquences recommandées de réalisation de ces contrôles.

➤ **Pharmacopée américaine : USP (United States Pharmacopoeial)**

A l'instar de la Pharmacopée européenne, l'USP se présente également sous forme de monographies. Bien que des accords existent pour harmoniser le contenu des monographies entre les différentes pharmacopées (européennes, américaines et japonaises), les pharmaciens en France peuvent se référer à l'USP pour compléter certains manques actuels des textes en vigueur.

L'USP décrit avec davantage de précision l'évaluation du niveau de risque microbiologique des préparations réalisées qui permet de définir les moyens et conditions à mettre en œuvre pour leur réalisation. Une méthode de détermination des dates de péremption est aussi proposée dans l'USP alors que ce point, pourtant critique, n'est pas abordé dans les textes nationaux (15).

➤ **Les recommandations de l'ICH (International Conference on Harmonization) :**

Les recommandations de l'ICH sont le résultat d'une harmonisation au niveau mondial des directives encadrant la commercialisation des médicaments dans le monde. Les autorités réglementaires et les industries pharmaceutiques des Etats-Unis, du Japon et de l'Union Européenne se réunissent afin d'émettre des recommandations relatives à la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments et aux moyens de les mettre en application.

Bien que difficiles à adapter au contexte hospitalier qui ne possède pas les moyens requis pour suivre toutes leurs préconisations, certaines recommandations ICH peuvent s'avérer utiles. Les lignes directrices Q2 et Q10 sont d'intérêt particulier pour les préparations hospitalières (16) (17). La première concerne le choix et l'évaluation des paramètres de

validation des méthodes analytiques retenues pour le contrôle des préparations terminées. La ligne Q10 se rattache, elle, à la mise au point d'un système de qualité pharmaceutique performant, permettant de mieux gérer et d'améliorer en continu le cycle de vie d'un médicament y compris durant ses étapes de fabrication.

➤ **Le guide du GERPAC :**

L'association GERPAC (Groupe d'Evaluation et de Recherche sur la Protection en Atmosphère Contrôlée), créée en 1998, se consacre à la diffusion des connaissances techniques et des compétences en matière de préparation des médicaments stériles au sein des pharmacies hospitalières. Elle a notamment conçu, en collaboration avec la SFPC, un guide méthodologique de réalisation des études de stabilité en milieu hospitalier afin de faciliter la conduite de ce type d'études (18). Fondé sur les recommandations de l'ICH, il a cependant été adapté à la pratique hospitalière. La première partie de ce guide – et la seule publiée à ce jour – porte exclusivement sur les préparations liquides. Huit chapitres permettent de couvrir à la fois la méthodologie générale des études de stabilité physico-chimiques mais également la marche à suivre pour entreprendre l'étude de stabilité microbiologique d'une préparation.

Ainsi, pour assurer la qualité des préparations, celles-ci doivent être réalisées selon les exigences des BPPH, des Pharmacopées européennes et françaises ainsi que des BPP bien que celles-ci soient amenées à évoluer et sans doute se durcir très prochainement.

D. La facturation des préparations

Les préparations magistrales et officinales réalisées en pharmacie d'officine sont facturées aux patients selon des prix libres déterminés par le pharmacien titulaire. Certaines d'entre elles restent remboursables selon des tarifs et des conditions de prise en charge établis par la sécurité sociale (19). En revanche, en milieu hospitalier, les préparations ne sont pas directement facturées aux patients hospitalisés mais rentrent, au même titre que les spécialités médicamenteuses, dans les forfaits GHS (Groupements Homogènes de Séjour) de prise en charge des patients dans le cadre de la tarification à l'activité (T2A) et de la réforme du mode de financement des hôpitaux (Plan Hôpital 2007).

Cependant, selon l'arrêté du 23 janvier 2007, un établissement de santé doit être capable de justifier le coût de fabrication de l'ensemble de ses préparations, hospitalières comme magistrales, à partir des coûts des produits utilisés et des frais de personnel induits (20).

➤ **Cas de la rétrocession**

L'activité de rétrocession fait partie des missions optionnelles d'une PUI, soumises à autorisation préalable de l'ARS. Elle correspond à la dispensation à des patients non hospitalisés de certains médicaments achetés par l'établissement de santé dont dépend la PUI.

Seuls certains médicaments sont autorisés à la vente au public par les PUI. Ils figurent sur une liste établie par le ministère de la santé et régulièrement mise à jour pour répondre à des contraintes d'approvisionnement ou des intérêts de santé publique.

Les préparations magistrales et hospitalières font partie de cette liste sous certaines conditions. Leur prescription initiale doit être hospitalière ; les renouvellements pouvant être effectués par un médecin hospitalier ou généraliste. Les préparations magistrales peuvent être réalisées dans le cadre de la rétrocession uniquement s'il n'existe pas de spécialité pharmaceutique équivalente.

La facturation de ces préparations par les établissements de santé aux régimes d'assurance maladie est régulée afin d'obtenir un remboursement adapté aux coûts engagés pour la réalisation de chaque préparation. Le prix de cession des préparations hospitalières et magistrales correspond à la somme de leur coût total de fabrication, majorée d'une marge forfaitaire dont la valeur est fixée par arrêté ministériel. Cette marge tient compte des frais de gestion et de dispensation des préparations. Le montant de la taxe sur la valeur ajoutée des préparations, évaluée à 2,1% par le code des impôts, vient également s'ajouter au prix de cession (21).

Depuis le 1^{er} janvier 2010, la marge forfaitaire sur les préparations - et l'ensemble des médicaments rétrocédés - est fixée à 22 euros par ligne de dispensation (22). La TVA de 2,1% sur les préparations est incluse dans ce montant.

E. La sous-traitance à d'autres établissements

D'après l'article R.5126-2 du CSP, une PUI peut réaliser des préparations magistrales et hospitalières pour le compte d'autres établissements de santé. Toutefois, cette activité de sous-traitance est particulièrement règlementée. Le recours à la sous-traitance n'est justifié que si une PUI ne dispose pas des moyens techniques nécessaires pour réaliser une préparation. Selon le cas, la sous-traitance peut donc concerner soit la totalité du processus de fabrication ou seulement une partie comme les contrôles. L'ensemble des opérations de préparation jusqu'au conditionnement primaire doivent cependant être réalisées dans la même PUI.

Toute demande de sous-traitance doit faire l'objet dans un premier temps d'une autorisation de l'ARS, délivrée, pour une durée déterminée, après inspection des locaux de préparation et au vu d'une convention fixant les engagements entre la PUI demandeuse et la PUI prestataire. Cette convention précise le cadre de la sous-traitance, en définissant les rôles et responsabilités des deux parties. Elle doit aussi mentionner le type de préparations à réaliser, les conditions de fabrication, de contrôles, les modalités de transport. D'autres éléments, tels que le délai de réalisation des préparations, leur volume annuel estimé ou encore les modalités de facturation doivent également figurer dans le contrat signé par chacun des directeurs d'établissement et des pharmaciens responsables.

Le pharmacien de la structure demandeuse doit veiller au respect des bonnes pratiques pour la réalisation des préparations qui leur sont fournies. Il a accès dans cette optique à l'ensemble des documents du système d'assurance qualité du sous-traitant. Pour faciliter et sécuriser les transactions, des procédures détaillées et divers documents de traçabilité (fiches de commandes, de non-conformité, bordereau de livraison) sont établis en concertation avec les exigences des deux parties. La transmission orale des prescriptions est proscrite.

Les préparations réalisées sont facturées à l'établissement demandeur selon une grille tarifaire préétablie. Celle-ci tient compte des coûts de fabrication et de contrôle de la préparation, des frais de préparation des commandes. Une marge arbitraire à la discrétion de l'établissement est appliquée à ces sommes afin de fournir des tarifs à la fois compétitifs pour potentiellement développer un réseau d'établissements consommateurs mais également susceptibles de rentabiliser l'activité de préparation générée.

II. Préparations hospitalières de produits stériles

A. Exigences des BPP

La réalisation de préparations de collyres exige l'obtention d'un produit final stérile. Cela repose sur la mise en place de procédés de fabrication respectant des règles d'asepsie strictes.

Pour y parvenir, le chapitre 6 des BPP décrit l'ensemble des conditions à appliquer au sein d'une PUI afin d'y réduire les risques de contamination microbienne et particulaire et ainsi assurer la sécurité microbiologique des préparations réalisées. Aussi, l'utilisation de locaux adéquats, d'équipements de production appropriés ainsi que de matières premières de qualité et l'emploi d'un personnel qualifié et suffisamment formé est particulièrement mis en valeur (figure 2).

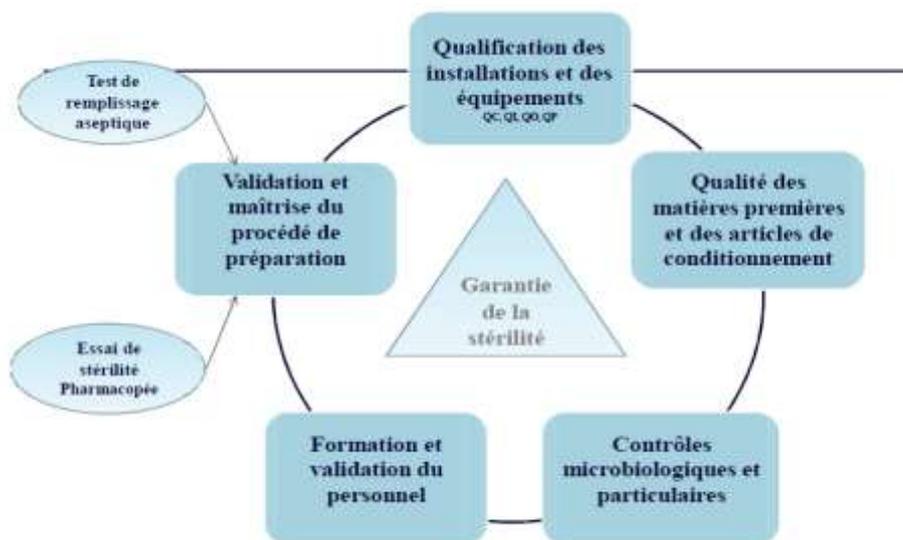


Figure 2: Paramètres critiques permettant de maîtriser le risque microbiologique

1. Procédés de préparation

1.1. Méthode de stérilisation

La stérilité d'un produit ne peut jamais être assurée de manière absolue puisque celle-ci n'est pas directement vérifiable sans la rompre. Il faut donc travailler en suivant des procédés qui

apportent des assurances suffisantes du bon état de stérilité d'une préparation. Afin d'y parvenir et d'obtenir, la Pharmacopée européenne indique trois méthodes de fabrication.

La méthode de choix est la stérilisation terminale de la préparation par la chaleur humide. Cette méthode peut être validée à l'aide d'indicateurs biologiques et des enregistrements des paramètres des cycles de stérilisation effectués. Toutefois, elle reste difficilement applicable en milieu hospitalier pour un grand nombre de préparations dont les principes actifs ne peuvent supporter ce type de traitement.

A défaut, on peut avoir recours à la technique de filtration stérilisante. Il s'agit de filtrer la solution de la préparation sur une membrane de porosité inférieure ou égale à 0,22 µm. Ce diamètre permet de satisfaire aux exigences de la pharmacopée en matière de capacité de rétention bactérienne. Les constituants de la préparation ne doivent pas s'adsorber sur le filtre. Cette filtration doit être réalisée au plus près de l'étape de remplissage dans un environnement où le risque de contamination microbiologique est maîtrisé. Ensuite, afin de préserver l'état de stérilité de la préparation, la suite des opérations de préparation doit se faire dans des conditions aseptiques.

Enfin, la préparation aseptique constitue la dernière méthode proposée par la pharmacopée. La stérilité de la préparation est garantie par l'utilisation de matières premières et de matériaux stériles et leur manipulation au sein d'installations conçues pour empêcher toute contamination microbienne.

1.2. Niveau de risque des préparations

La détermination du niveau de risque de la préparation joue également un rôle déterminant dans la manière dont elle sera exécutée et conditionne le choix de l'équipement et de l'environnement de préparation. Ce niveau tient compte du risque de contamination microbiologique de la préparation au cours de sa fabrication.

La définition de ce niveau de risque dépend principalement de l'utilisation ou non de systèmes clos au cours de la préparation. On entend par système clos, tout procédé permettant le prélèvement d'un produit stérile et son transfert dans un autre contenant stérile de telle façon que le produit ne soit à aucun moment du processus en contact avec l'air environnant. Par conséquent, on considère une préparation en systèmes clos à faible risque de contamination. Au contraire, l'utilisation de systèmes ouverts présente un risque élevé de

contamination. De ce fait, la préparation aseptique en système ouvert est nécessairement associée à une filtration stérilisante selon les recommandations des BPP et des PIC/S.

Quelle que soit la méthode retenue, elle nécessite une validation préalable qui passe par des contrôles environnementaux adéquats, la réalisation de tests de remplissage aseptique et un essai de stérilité sur un échantillon de chaque lot avant sa libération.

1.3. Test de Remplissage Aseptique (TRA)

Ce test consiste en une simulation des différentes phases du procédé de préparation aseptique en substituant la solution médicamenteuse par un milieu de culture propice au développement microbien. Il permet ainsi de valider l'efficacité du procédé en imitant autant que possible chacune des étapes critiques de la production. Le test est réalisé selon un mode opératoire en tout point identique à celui de la préparation réelle et pour un nombre d'unités comparable à celui d'un lot de production habituel. Un protocole propre aux TRA est mis au point de telle sorte que l'ensemble des opérations habituellement effectuées lors de la réalisation des préparations stériles soit reproduit.

Les récipients contenant le milieu de culture sont ensuite incubés pendant 14 jours pour détecter une éventuelle multiplication microbienne révélatrice d'une contamination issue des opérations de manipulations. Les TRA peuvent servir à valider un nouvel équipement, un nouveau procédé de fabrication voire en revalider un dont la maîtrise a été perdue à la suite d'une contamination (23).

Toute modification majeure d'un procédé existant devrait également faire l'objet d'une validation du nouveau procédé à l'aide d'un TRA :

- Modification de la composition d'une préparation
- Changement de la forme galénique d'un principe actif qui occasionnerait l'ajout d'une étape de fabrication (une reconstitution de poudre par exemple)
- Acquisition de nouveaux dispositifs de préparation, comme le passage de l'utilisation de prises d'air à celui de perforateurs sécurisés (dits spikes) ou à des systèmes clos, qui obligerait à adopter de nouvelles techniques de manipulation

Ce test peut également être employé dans le cadre de la formation du personnel, à la fois pour la validation initiale des bonnes pratiques de manipulation d'un nouvel opérateur ou pour une

revalidation périodique, 1 fois par an par exemple, pour l'ensemble du personnel manipulant. Il contribue ainsi à la sensibilisation aux risques de contamination inhérents aux gestes réalisés et à l'entretien des équipements.

Cependant, ce test n'est valable que pour un lot de préparation produit et ne permet donc pas de garantir à lui seul la stérilité de chacune des préparations réalisées. D'autres mesures de contrôle et d'assurance qualité doivent donc être mises en place à chaque lot préparé.

1.4. Essai de stérilité

En vue de la libération d'une préparation stérile, un échantillon de chaque lot fabriqué doit être soumis à l'essai de stérilité. Cet essai permet une validation du processus de stérilisation appliqué en démontrant l'absence de germe dans l'échantillon testé avec la méthode utilisée.

La stérilité d'un lot de préparation doit être vérifiée sur un échantillon représentatif de ce lot, soit un nombre déterminé d'unités de fabrication (tableau I).

Nombre d'unités dans le lot	Nombre minimal d'unités à examiner
≤ 200	5% des récipients, avec un minimum de 2
>200	10 récipients

Tableau I : Nombre minimal d'unités à examiner pour les préparations ophtalmiques

L'essai de stérilité est conduit en milieu aseptique pour éviter toute contamination extérieure, selon les conditions décrites par la Pharmacopée européenne. Il peut ainsi consister soit en une filtration de la solution d'échantillon sur une membrane, soit en un ensemencement direct d'un milieu de culture avec l'échantillon.

La filtration sur membrane est la technique à privilégier pour autant que la nature du produit le permette (solutions aqueuses, poudres solubles). La membrane filtrante doit avoir une porosité inférieure ou égale à 0,45 µm. Si le principe actif possède une activité antimicrobienne, la pharmacopée recommande de rincer au moins trois fois le filtre avant sa mise en culture avec un volume équivalent à la préparation afin d'éliminer toute trace de l'agent antimicrobien pouvant interférer avec la croissance de germes contaminant la

préparation au moment de sa fabrication. Selon le type de préparation, des quantités minimales d'échantillon sont requises pour réaliser le test (tableau II).

Quantité par récipient	Quantité minimale de préparation à utiliser
< 1 mL	Totalité du contenu
1 - 40 mL	Moitié du contenu mais au moins 1 mL
> 40 mL mais ≤ 100 mL	20 mL
> 100 mL	10 % du contenu mais au moins 20 mL
Liquides antibiotiques	1 mL

Tableau II : Quantités minimales de préparation à contrôler pour chaque milieu liquide

Concernant la technique par ensemencement direct, les quantités d'échantillon sont définies selon les mêmes critères que pour la méthode précédente mais ne doivent pas dépasser plus de 10 % du volume du milieu de culture. Si nécessaire, les produits à activité antimicrobienne sont neutralisés au préalable.

Les milieux de culture employés sont des milieux de référence, à large spectre et identiques pour les deux techniques : l'un au thioglycolate convenant aux bactéries aérobies comme anaérobies, l'autre à l'hydrolysate de caséine de soja propice au développement des bactéries aérobies et surtout aux levures et moisissures. Ils sont incubés pendant 14 jours, à 30-35°C pour les bactéries, 20-25°C pour les levures et moisissures en présence de témoins positifs et négatifs. Si aucune croissance n'est observée après 14 jours, le produit satisfait à l'essai. En revanche, l'apparition d'un trouble au sein d'un milieu témoigne d'une multiplication microbienne. L'essai est alors répété sur le même nombre d'unités initiales et l'espèce bactérienne est identifiée pour déterminer la source probable de contamination.

Quelle que soit la méthode utilisée, elle doit préalablement être validée pour chaque préparation à contrôler. La stérilité initiale des milieux de culture utilisés doit être démontrée dans un premier temps. L'incubation de ces milieux pendant 14 jours ne doit révéler aucune croissance microbienne. Outre leur stérilité, la fertilité des milieux doit être testée. Pour ce faire, les milieux sont ensemencés avec des inocula de souches de référence de microorganismes. Une pousse microbienne doit apparaître sur le milieu après trois à cinq jours d'incubation. Chaque lot de milieux de culture est ainsi testé – ou certifié conforme par son fournisseur - afin de s'assurer de leur capacité à détecter la présence de microorganismes.

Des méthodes alternatives, mais plus coûteuses, existent pour une détection plus rapide d'agents microbiens. Il s'agit de méthodes basées notamment sur la production ou la consommation de ressources par les bactéries présentes sur un milieu. Pour exemple, la société Biomérieux produit un système (BacT[®]) capable de mesurer en continu la production de CO₂, témoin immédiat de la présence de bactéries. Cette technique raccourcit ainsi considérablement le délai de libération - ou de refus - d'une préparation.

Pour ces techniques aussi, leur validation est impérative. Elle passe par une qualification des appareils de mesure avec des maintenances régulières et un suivi de leurs performances avec le recours là-aussi à des microorganismes-tests pour valider les conditions de l'essai.

Un essai de stérilité conforme signifie uniquement que l'échantillon examiné n'a permis de détecter aucun microorganisme dans les conditions de l'essai. Il ne suffit pas à libérer la préparation, dont la qualité dépend également de l'homogénéité du lot et de ses conditions de fabrication. De plus cette technique est relativement longue et induit donc des contraintes de mise à disponibilité des préparations, nécessitant une organisation minutieuse du planning de fabrication au sein de la PUI.

Pour les préparations magistrales, la réalisation de l'essai de stérilité est difficilement applicable. Leur libération se fait donc seulement sur évaluation du dossier de lot et de la bonne exécution des étapes de préparation.

2. Locaux et environnement de travail

2.1. Conception des locaux

Pour la réalisation de préparations stériles, les BPP imposent aux PUI de travailler dans des conditions empêchant toute contamination microbienne. Les opérations de préparation se font donc en zones à atmosphère contrôlée (ZAC).

Les ZAC sont constituées de locaux et installations dont les qualités microbiologiques et particulières sont maîtrisées. Elles sont ainsi conçues de façon à minimiser l'introduction, la production et la rétention de contaminants à l'intérieur des pièces. La température ambiante et l'humidité des pièces sont également monitorées.

Les recommandations des BPP reposent sur les normes NF EN ISO 14644 en ce qui concerne la contamination particulaire et chimique et la norme NF EN ISO 14698 pour la biocontamination.

Ces normes distinguent quatre classes de ZAC (de A à D) en fonction de leur concentration maximale de particules en suspension tolérée dans l'air au repos - c'est-à-dire sans opérateurs dans la zone - et en activité (tableau III).

Classe	Au repos		En activité	
	Nombre maximal autorisé de particules par m ³ , de taille égale ou supérieure à			
	0,5 µm	5 µm	0,5 µm	5 µm
A	3520	20	3520	20
B	3520	29	352 000	2900
C	352 000	2900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	Non défini	Non défini

Tableau III : Caractéristiques particulières des ZAC selon les BPP

Les opérations à haut risque, tels que les transferts aseptiques, le remplissage de flacons ouverts, sont réalisées en classe A. Les classes B ou C constituent l'environnement immédiat de la classe A en fonction du niveau de risque de la préparation.

Pour parvenir à maîtriser ces niveaux de contamination, diverses mesures doivent être mises en place au sein de la ZAC. Un traitement de l'air par un système de filtres à haute efficacité pour les particules d'air (HEPA) est requis. Les locaux sont placés en surpression par rapport à l'environnement extérieur pour limiter l'entrée de particules et un écart de pression de 10 à 15 Pascals est maintenu entre deux pièces adjacentes de classes différentes. Les flux d'air sont étudiés de façon à limiter la circulation de particules potentiellement vectrices de microorganismes vers les zones à risque où se trouve la préparation et pour protéger le manipulateur et l'environnement dans le cas de produits dangereux (reconstitution de cytotoxiques).

L'accès aux zones de préparation est réservé au personnel autorisé et séparé par des sas. La manipulation de produits dangereux est confinée autant que possible dans des pièces spécifiques. Alternativement, le travail en campagnes, par types d'activités, dans une même pièce peut être acceptable si tout est mis en place pour éviter les risques de contaminations

croisées. Les zones de stockage et de quarantaine doivent être clairement séparées et identifiées.

Tous les équipements et installations sont qualifiés au départ selon les normes et référentiels en vigueur puis font l'objet de maintenances et requalifications régulières. Des contrôles quotidiens, comme un monitoring de la pression par exemple, sont effectués. Tout dysfonctionnement doit pouvoir être rapidement détecté grâce à un système d'alarme.

La conception des locaux doit permettre leur nettoyage complet ainsi que celui des équipements, selon une procédure validée de préférence par le service d'hygiène.

2.2. Équipements de préparation

La réalisation de collyres est effectuée soit sous isolateurs, soit sous hottes à flux laminaire dans le cas de l'APHM. En raison du risque de contamination microbiologique élevé de ces préparations, la zone de préparation sous la hotte doit être en classe A au sein d'un local en classe B.

Afin de pouvoir répondre aux exigences de classes, le système de flux d'air laminaire de la hotte doit délivrer de l'air circulant à une vitesse homogène de 0,36 à 0,54 m/s et le maintien de sa linéarité doit être démontré et validé de même que l'intégrité des filtres HEPA installés dans la hotte.

Pour maintenir le niveau d'exigence de la zone, une surveillance de l'environnement et des contrôles en cours de production sont fréquemment planifiés. Les normes ISO décrivent de manière très précise les principes et méthodes de réalisation de ces contrôles. La contamination particulière d'une pièce est ainsi déterminée à l'aide de compteurs de particules selon une fréquence établie, au repos comme en activité. Concernant la contamination microbiologique, différents tests peuvent être entrepris au sein de la ZAC selon une périodicité définie et un plan d'échantillonnage déterminé après analyse des points critiques de la pièce de préparation.

La qualité microbiologique de l'air se mesure à l'aide d'un bio collecteur, conformément aux exigences de la norme ISO 14698-1. La recherche de microorganismes viables sur les surfaces se fait grâce à des géloses de contact ou des écouvillons humidifiés pour les surfaces

non planes. Tous les prélèvements sont réalisés de manière identique et reproductible. Les prélèvements sont effectués au niveau des zones à risque, difficiles à nettoyer, ou sur les paillasse directement en contact avec les préparations ou les matières premières.

Les échantillons recueillis sont incubés pour une durée et une température adaptées pour détecter tous types de microorganismes. Les unités formant colonie (UFC) sont dénombrées dans chaque milieu et confrontées aux limites tolérées par les BPP (tableau IV). Des procédures de nettoyage en cas de dépassement des limites recommandées ou d'évolution anormale d'une contamination sont appliquées.

Classe		Echantillon d'air (UFC/m ³)	Boîte de Pétri (UFC/4H)	Gélose de contact (UFC/plaque)	Empreintes de gant (UFC/gant)
A	ISO 4,8	< 1	< 1	< 1	< 1
B	ISO 5	10	5	5	5
C	ISO 7	100	50	25	-
D	ISO 8	200	100	50	-

Tableau IV : Recommandations des BPP pour la surveillance microbiologique des ZAC en activité

Les résultats de surveillance particulière et microbiologique de la ZAC sont à prendre en compte lors de la libération des préparations réalisées au sein de cette zone.

3. Matières premières

Les principes actifs et excipients utilisés dans les préparations doivent répondre aux spécifications de la pharmacopée. Ils peuvent provenir de 3 sources :

- d'un établissement ayant des activités de fabrication ou de distribution de matières premières à usage pharmaceutique déclarées à l'ANSM
- d'un établissement pharmaceutique de fabrication autorisé
- directement d'une spécialité pharmaceutique disposant d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ou d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) si la matière première en vrac n'est pas disponible sous réserve d'une étude de faisabilité. Dans le cas de préparations stériles, ces spécialités doivent elles-mêmes être stériles

L'utilisation de matière première doit être privilégiée si elle est disponible.

Seuls les excipients inscrits à la pharmacopée peuvent être utilisés dans le cas de préparations stériles. Dans la mesure du possible les excipients à effet notoire doivent être évités.

A réception, chaque nouveau lot de matière première est inscrit sur un registre dédié et contrôlé. La présence d'un certificat d'analyse de conformité permet à la PUI de s'affranchir des contrôles de qualité déjà effectués sur ces substances pour répondre aux monographies de la pharmacopée. Dans le cas d'utilisation de spécialités, aucun contrôle n'est exigé.

4. Matériel et articles de conditionnement

L'ensemble des appareils et équipements utilisés doivent être qualifiés et étalonnés au moins une fois par an de façon à démontrer qu'ils peuvent répondre aux exigences demandées. Des opérations de maintenance sont également à mettre en place de même qu'un nettoyage régulier.

Les articles de conditionnement des unités de préparation sont choisis de manière à maintenir la qualité de la préparation. Ils sont adaptés au type d'administration prévu et simple d'utilisation pour le patient. Les matériaux autorisés sont définis par la pharmacopée.

Dans le cadre des collyres, des récipients stériles, étanches et à fermeture inviolable sont requis.

5. Personnel

Pour garantir le respect des règles d'asepsie et donc assurer la qualité des préparations, il est essentiel de pouvoir s'appuyer sur un personnel formé, qualifié et en nombre suffisant.

Une formation initiale et continue portant sur l'ensemble des tâches qui incombent au personnel pénétrant dans la zone de préparation est instaurée. Les manipulateurs passent donc par une phase d'habilitation avant de participer aux productions de la PUI. L'apprentissage des bonnes pratiques de manipulation contribue à l'amélioration de la qualité des processus.

L'application des règles d'hygiène et d'habillement est un point particulièrement critique afin d'éviter des contaminations accidentelles de la zone de préparation. Le port d'un vêtement protecteur propre et stérile, d'un masque, d'une charlotte, de surchaussures et gants non poudrés sont attendus en classes A et B.

6. Gestion de la qualité

L'ensemble des activités liées à la préparation s'inscrit dans le système de management de la qualité de la PUI de façon à montrer que toutes les mesures ont été mises en place pour garantir la sécurité d'utilisation des préparations réalisées (24).

L'élaboration d'un système d'assurance qualité efficace et complet passe par la rédaction de procédures écrites pour chacune des opérations de production. Un dossier de lot est constitué pour chaque préparation hospitalière. Il contient tous les documents permettant de retracer chacune des étapes de la préparation et l'origine de tous ses constituants. Il constitue ainsi un élément essentiel à la libération du lot réalisée par le pharmacien responsable de la PUI. Toute anomalie constatée est tracée et analysée. Ces dossiers sont conservés à la PUI au moins un an après la date de péremption du lot concerné.

De plus, un échantillon de chaque lot est conservé pour au moins un an après la péremption du lot dans les mêmes conditions que celles prévues pour la préparation. Sa taille doit suffire à permettre de réaliser des contrôles d'analyse complet du lot en question si besoin.

7. Contrôles de qualité des préparations

Les BPP imposent d'effectuer un certain nombre de contrôles sur les préparations terminées. Ces contrôles sont essentiels à la libération des lots dont ils garantissent la qualité.

L'activité de contrôle des préparations répond aux mêmes exigences que celles de leur fabrication. Les PUI doivent disposer de locaux et installations adaptées, de moyens suffisants en personnel et d'instruments qualifiés et régulièrement étalonnés afin de mettre en œuvre des contrôles efficaces et fiables. Les méthodes d'analyse choisies sont validées et accompagnées de procédures écrites détaillées. L'ensemble du processus de contrôle est documenté pour s'inscrire dans la continuité de la traçabilité des lots de préparation.

Si possible, selon l'effectif, les contrôles sont effectués par une personne différente de celle ayant réalisé la préparation. Si la PUI n'est pas en mesure de réaliser les contrôles de ses préparations dans ses murs, elle peut faire appel à un prestataire de service dans le cadre de la sous-traitance.

Parmi les contrôles à réaliser, on citera principalement :

- Les contrôles physico-chimiques sur les matières premières et préparations terminées : propriétés organoleptiques, dosage, mesure du pH, de l'osmolalité...
- Les contrôles microbiologiques pour les formes stériles
- Les contrôles galéniques mentionnés par la pharmacopée selon les formes pharmaceutiques
- Les contrôles du conditionnement et de l'étiquetage des préparations terminées
- Les contrôles d'environnement des locaux de préparation

Les contrôles portent également sur les étapes en cours de process : un double-contrôle de l'identité et des quantités de matières prélevées doit être effectué par une deuxième personne ou par un système informatisé qualifié.

Les contrôles analytiques entrepris doivent de préférence répondre à des critères de simplicité et rapidité de réalisation, de reproductibilité, de sécurité et d'adéquation avec leur utilisation en routine. Ils doivent être enregistrés pour en assurer la traçabilité.

La libération des préparations est sous la responsabilité du pharmacien, et basée sur l'ensemble des données du dossier de lot. Si l'ensemble des résultats des contrôles sont jugés conformes, le lot est libéré en vue de sa dispensation. Les préparations en attente de validation sont placées en quarantaine, à l'écart de celles acceptées. Lorsque les contrôles ne satisfont pas aux exigences de qualité, les préparations incriminées sont détruites.

B. Étapes préalables à la réalisation d'une préparation hospitalière

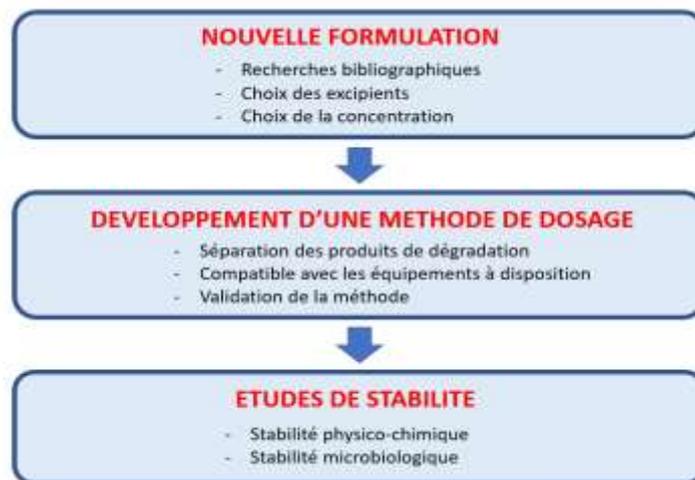


Figure 3 : Étapes de mise en place d'une nouvelle préparation hospitalière

1. Étude de faisabilité

A chaque nouvelle demande de préparation, le pharmacien doit prendre la décision d'honorer ou non la demande en fonction de sa faisabilité. Il engage sa responsabilité dans la réalisation et la délivrance de toute préparation.

Pour apprécier la faisabilité, le pharmacien s'appuie sur les connaissances scientifiques et médicales en l'état, ainsi que sur les moyens techniques et humains à sa disposition. La préparation doit présenter un intérêt thérapeutique évident en proposant une posologie ou une forme pharmaceutique mieux adaptée aux objectifs thérapeutiques, permettant d'optimiser l'observance du traitement par le patient, ou limitant les risques liés à sa prise. Le pharmacien doit prendre en compte la faisabilité galénique de la préparation mais également celle de ses contrôles.

La principale difficulté rencontrée provient du manque de données relatives à la formulation des préparations en milieu hospitalier dans la littérature. Les études de stabilité, également, ne font l'objet que d'un nombre restreint de publications qui s'attachent davantage aux résultats cliniques des nouvelles présentations de molécules thérapeutiques plutôt qu'à leurs modalités de fabrication.

Le refus de lancer une production doit être justifié et argumenté auprès du prescripteur, notamment s'il a pu être mis en évidence que la préparation présente un danger pour le patient ou va à l'encontre des normes réglementaires en vigueur. Des alternatives peuvent lui être suggérées afin d'optimiser la formule. Si la PUI n'est pas en mesure d'exécuter la préparation par défaut de matériel ou de personnel adaptés, un recours à la sous-traitance peut être envisagé.

L'élaboration d'une nouvelle formule tient compte des sources de bibliographie ou de l'expérience directe d'autres établissements réalisant déjà la préparation afin d'obtenir le produit le plus stable et le mieux toléré par le patient. Le choix des excipients, notamment, dépend de la forme galénique retenue et de leur impact sur la conservation et la biodisponibilité du ou des principes actifs. L'indication, le dosage ainsi que les conditions d'utilisation sont validés préalablement avec le prescripteur.

2. Validation d'une méthode de dosage

En vue de la réalisation de l'étude de stabilité de la préparation puis des contrôles des lots préparés, une méthode de dosage des substances actives de la préparation doit être mise au point. En pratique, le choix de la méthode est fonction des caractéristiques du principe actif et des appareils de mesure disponibles. La chromatographie liquide à haute performance (HPLC) et la spectrométrie dans l'ultraviolet et le visible sont souvent privilégiées.

Les méthodes analytiques retenues doivent nécessairement être validées pour chaque nouvelle préparation, de façon à démontrer que les conditions de dosage définies permettent d'obtenir des mesures exactes, fidèles, et spécifiques. Des limites de détection et de quantification sont définies pour doser le principe actif et permettre de mettre en évidence l'éventuelle présence de produits de dégradation. Une gamme d'étalonnage est établie à partir de solutions étalons afin de déterminer la concentration des préparations analysées.

Les conditions de dosage ainsi que leur protocole de validation sont déterminés à partir des données de littérature déjà existantes ainsi que des recommandations de l'ICH sur lesquelles s'appuie l'industrie pharmaceutique pour valider ses procédures analytiques en vue de l'octroi de l'AMM de ses produits.

3. Étude de stabilité

Les préparations terminées doivent rester stables et de qualité satisfaisante jusqu'à la fin de leur utilisation. De nombreux facteurs environnementaux ou intrinsèques au produit influent sur cette stabilité et il convient donc de déterminer une durée limite de conservation pour chaque lot fabriqué.

3.1. La stabilité des préparations

Selon l'ICH, la stabilité d'une préparation correspond à son aptitude à conserver dans des limites définies et pendant toute sa durée de validité ses propriétés :

- chimiques : la teneur en principe actif doit être supérieure à 90 % sans voir l'apparition de produits de dégradation
- physiques : conservation des caractéristiques organoleptiques et des propriétés mécaniques (viscosité, dureté...)
- microbiologiques : la contamination microbienne est maîtrisée et compatible avec les exigences de la forme galénique, notamment pour les formulations stériles
- biopharmaceutiques : aucune modification des paramètres de biodisponibilité du médicament

L'établissement de la durée de validité d'un produit tient compte principalement des facteurs environnementaux, tels que la température, l'humidité, la lumière, la présence d'oxygène, des propriétés physiques et chimiques des principes actifs et excipients, de la forme galénique de la préparation, du procédé de fabrication, et du conditionnement choisi.

Ces facteurs sont susceptibles d'influencer le degré et la vitesse de détérioration des produits finis.

Les études de stabilité vont donc apporter des données sur la façon dont la qualité d'un produit fini varie au cours du temps sous l'influence de divers facteurs intrinsèques et extrinsèques. Ces études permettent ainsi de définir des conditions de conservation et une durée de validité des produits. Elles permettent de détecter l'apparition et d'identifier les produits de dégradation issus soit du principe actif même, soit d'une interaction avec les excipients de la préparation ou son conditionnement.

Ces études sont longues et contraignantes à mettre en place en milieu hospitalier. Elles devraient pourtant être initiées pour toute nouvelle formulation ou modification significative de formules validées. Règlementairement, aucune étude n'est exigée concernant la conservation des préparations réalisées. La planification d'une étude de stabilité complète s'étale sur plusieurs mois. De ce fait, pour satisfaire rapidement aux demandes, les préparations hospitalières sont délivrées dans un premier temps avec une durée de péremption fixée arbitrairement et relativement courte, de l'ordre d'un mois généralement, selon la nature du principe actif.

Les données de littérature existantes concernant la détermination de dates de péremption sont à manipuler avec une extrême prudence étant donné que pour une même préparation, cette durée va varier dès lors qu'une des conditions de fabrication ou de matériel diffère de l'étude réalisée.

Pour des préparations magistrales, ce type d'étude est difficilement réalisable. Elles s'appliquent davantage à des séries de lots homogènes.

3.2. Réalisation de l'étude

Pour mener à bien l'étude de stabilité, le pharmacien recueille donc l'ensemble des données bibliographiques disponibles et doit maîtriser une méthode de dosage séparative valide du principe actif et de ses produits de dégradation. Selon la forme galénique choisie, il en dégage les points critiques à étudier au cours du temps pour s'assurer de l'invariabilité des paramètres de la préparation pouvant notamment influencer sa qualité, son efficacité et sa sécurité d'emploi.

Le plan général des études de stabilité des préparations hospitalières de collyres réalisées à l'APHM suit les recommandations du guide méthodologique du GERPAC. Il est présenté en annexe 2 et modulé selon les caractéristiques propres à chaque molécule.

➤ Stabilité physico-chimique

La stabilité physico-chimique du produit est contrôlée par un dosage à différents temps de prélèvements du principe actif et de ses produits de dégradation. La valeur de référence est obtenue immédiatement après la fabrication (J0). La stabilité physique comprend une

analyse des propriétés organoleptiques voire un comptage particulière. Le pH et l'osmolalité sont également suivis dans le cas de collyres. Leurs valeurs sont constantes pour une solution qui ne se dégrade pas. Une modification importante témoigne d'une dégradation chimique significative. La majorité des études de stabilité menées tolère une limite de 10 % par rapport à la valeur initiale à J0 de la mesure ou du dosage réalisé. De possibles interactions entre le principe actif et les excipients sont recherchées. Enfin le maintien de l'intégrité du conditionnement est également vérifié.

➤ Stabilité microbiologique

Pour les préparations stériles, la fabrication en conditions aseptiques permet d'assurer un état stérile initial mais pas la conservation de cet état durant le stockage puis l'utilisation de la préparation. L'efficacité de la conservation microbienne doit être évaluée selon la même méthodologie décrite dans la pharmacopée pour le contrôle des lots terminés. Aucun microorganisme ne doit être retrouvé au temps de prélèvement défini pour pouvoir étendre la péremption du produit à cet intervalle de temps.

➤ Conditions opératoires

Différentes conditions sont testées pour apprécier la stabilité d'une préparation. On fait notamment varier les conditions de température, d'humidité, d'exposition aux ultraviolets ou encore d'acidité ou de basicité du milieu. Les mesures sont réalisées avant et après ouverture des récipients de conditionnement primaire contenant la préparation.

Pour les collyres, les effets des variations de température sont particulièrement intéressants puisqu'ils permettent d'apprécier l'intégrité des principes actifs pour chaque mode de conservation des préparations : au réfrigérateur entre 2 et 8°C (conditions habituelles de stockage), à température ambiante (en cas d'oubli de remise au réfrigérateur chez le patient), au congélateur à -20°C (pour le stockage des grands lots). La congélation permet d'ailleurs d'améliorer considérablement la stabilité des solutions étant donné qu'elle arrête toute croissance microbienne tandis que la réfrigération ne fait que la ralentir (25).

Plusieurs types d'études sont mises en œuvre :

- Les études de dégradation accélérée : la préparation est soumise à des conditions extrêmes de stockage de façon à pouvoir évaluer les réactions chimiques se produisant normalement à bien plus long terme dans des conditions habituelles de stockage. Le résultat de ces études conditionne la poursuite du plan d'étude de stabilité.
- Les études de stabilité en temps réel, dites « à long terme » : la préparation est placée dans ses conditions de stockage usuelles. Les résultats de cette étude permettent de valider ces conditions de stockage ainsi que la durée de conservation du produit.
- Les essais sous conditions intermédiaires : ils sont menés si la préparation subit des modifications trop importantes au cours des études accélérées.

Les essais en temps réel sont réalisés sur trois lots différents et pour une durée au moins équivalente à la date de validité attendue pour la préparation. Les contrôles physicochimiques et microbiologiques sont échelonnés à intervalles de temps réguliers, avec au moins quatre échéances. Le premier mois étant critique, un rapprochement des points d'analyse y est préférable. Les lots de fabrication utilisés pour déterminer la date de péremption sont préparés de façon strictement identique aux lots de préparation dispensés.

La définition d'une date de péremption et de conditions de conservation optimales participe au maintien de l'innocuité des préparations pour le patient. L'autre intérêt majeur des études de stabilité réside dans le fait de pouvoir mieux organiser l'activité de préparation au sein des PUI. La durée de péremption va permettre de jouer notamment sur la taille des lots produits et la fréquence de fabrication en tenant compte des temps de libération mais surtout des besoins. Les coûts relatifs aux préparations sont ainsi réduits.

La production de préparations stériles nécessite donc non seulement du temps, au stade initial de sa mise en place mais également certains investissements afin de s'assurer de l'application des exigences demandées pour leur réalisation.

III. Propriétés des collyres

Les préparations ophtalmiques regroupent l'ensemble des préparations liquides, semi-solides ou solides, stériles, destinées à être appliquées sur le globe oculaire et/ou les conjonctives ou à être introduites dans le cul-de-sac conjonctival. Parmi les différentes catégories de préparations ophtalmiques, seuls les collyres sont préparés en PUI.

La Pharmacopée européenne définit les collyres comme des « solutions, émulsions ou suspensions stériles aqueuses ou huileuses contenant un ou plusieurs principes actifs et destinées à l'instillation oculaire ».

Les collyres sont utilisés dans le traitement des affections du segment antérieur de l'œil (cornée, iris, humeur aqueuse, cristallin). Par voie systémique, la pénétration des principes actifs dans le globe oculaire est très limitée en raison des barrières hémato-aqueuse et hémato-rétinienne qui s'opposent à la diffusion de la plupart des substances médicamenteuses. Par conséquent un traitement local est privilégié pour les affections oculaires superficielles voire même plus profondes.

A. Exigences de préparations des collyres

La biodisponibilité oculaire des principes actifs reste très faible après instillation (< 5 %). D'une part, l'élimination des principes actifs est très rapide. Le collyre est en effet considéré comme un corps étranger dans l'œil. Afin de s'en débarrasser, les phénomènes mécaniques de clignement des paupières et de larmoiement vont contribuer à une dilution des principes actifs puis à leur écoulement dans le canal lacrymal puis les fosses nasales. Ainsi, deux minutes après l'instillation, 60 % du PA est éliminé de la sphère oculaire. En 15-25 minutes, il a totalement disparu. Il y a donc nécessité de répéter les prises.

D'autre part, le passage transcornéen est relativement faible mais toutefois suffisant pour permettre aux principes actifs d'exercer leur action thérapeutique. D'autant plus qu'en cas d'altération de la cornée – au décours d'une infection oculaire notamment - la pénétration des molécules augmente. En revanche, la conjonctive étant, elle, très vascularisée, les principes actifs y sont facilement résorbés et diffusent dans la circulation générale avec le risque de causer des effets systémiques.

Pour pallier à cette faible biodisponibilité, ont été développés depuis la fin des années 90 des collyres d'antibiotiques ou d'antifongiques dits « fortifiés » ou « renforcés », dont la concentration est supérieure à celle des collyres commercialisés. Ces collyres sont indispensables à la prise en charge en urgence des infections oculaires sévères puisqu'ils permettent d'obtenir rapidement des concentrations d'anti-infectieux efficaces, supérieures aux concentrations minimales inhibitrices (CMI) au niveau oculaire. Ils sont préparés et délivrés exclusivement en milieu hospitalier, sous le statut de préparation magistrale ou hospitalière.

La préparation de collyres doit être envisagée de façon à pouvoir maîtriser cinq critères essentiels du produit final :

- Sa stabilité physico-chimique
- Son efficacité thérapeutique
- Sa bonne tolérance physiologique auprès du patient
- Sa sécurité microbiologique avant et après ouverture du flacon
- Son innocuité

La formulation des collyres doit ainsi être optimisée afin de pouvoir maîtriser ces points critiques. Le choix des excipients est notamment conditionné par ces critères de qualité.

1. Stabilité physico-chimique

Afin de s'assurer d'obtenir une concentration stable en principe actif au niveau de la cornée, le choix de la molécule est primordial. On privilégiera donc, dans la mesure du possible, les molécules de petite taille ayant une solubilité à la fois dans les milieux lipophiles et hydrophiles pour favoriser la pénétration cornéenne.

Pour augmenter le temps de contact du collyre sur l'œil et donc potentiellement sa biodisponibilité, il est possible de jouer sur la viscosité de la solution préparée pour diminuer sa dilution dans les larmes. L'acide hyaluronique ou les dérivés de cellulose sont des exemples d'agents viscosifiants adaptés aux formes ophtalmiques. Cependant, une élévation trop importante de la viscosité risque de provoquer une gêne à l'instillation pour le patient.

La stabilité physico-chimique d'une solution s'apprécie également par l'évolution de ses caractères organoleptiques qui doivent rester constants le temps de sa conservation.

2. Efficacité thérapeutique

Utilisés dans des pathologies oculaires graves, les collyres préparés en milieu hospitalier sont souvent concentrés en principes actifs pour réduire leur effet de dilution par les larmes et en amener une quantité suffisante au site d'infection. Un dosage de la teneur en principe actif présent dans chaque lot de préparation est par conséquent requis. Il permet d'éviter d'éventuels sous-dosages, propices au développement de résistances au produit administré, ou de surdosages, voire d'erreur de produit au cours de la production.

3. Tolérance physiologique

Afin d'assurer au patient un confort optimal à l'administration, plusieurs qualités sont requises aux collyres fabriqués, notamment au niveau de la pression osmotique, du pH ou de la contamination particulaire. Les excipients ont donc des rôles fondamentaux dans l'ajustement de ces caractéristiques.

➤ Le pH :

En théorie, l'œil peut supporter un pH allant de 4,5 à 11,5. Toutefois, pour éviter la survenue d'irritations désagréables voire douloureuses immédiatement après l'instillation, le pH des solutions de collyres doit se rapprocher des valeurs usuelles du pH lacrymal, voisines de 7,4. Le pouvoir tampon des larmes permet une variation de pH dans l'intervalle 6,7 à 7,7 sans conséquence pour l'œil. Au-delà de ces limites, outre la sensation désagréable à chaque administration qui risque de nuire à l'observance du traitement, l'œil va sécréter davantage de larmes afin d'accélérer l'élimination du produit qu'il ne tolère pas bien. L'efficacité du traitement est donc réduite.

⇒ Utilisation de correcteurs de pH pour se rapprocher de la neutralité

L'ajustement du pH ne peut être réalisé que si le principe actif est stable, soluble et actif aux alentours du pH lacrymal. L'utilisation de tampons phosphates est largement répandue de même que celle de l'acide borique qui comporte en plus l'avantage de posséder un certain pouvoir antiseptique.

Lorsque l'ajustement est impossible à réaliser, comme pour la vancomycine qui précipite à pH neutre, un compromis est trouvé entre la stabilité de la molécule et la tolérance de la préparation, sachant que l'œil supportera mieux une légère acidité qu'une basicité.

➤ L'osmolalité :

L'œil est particulièrement sensible aux variations de pression osmotique qui peuvent aussi occasionner une gêne ou une douleur à l'instillation et précipiter l'élimination des substances responsables par des mécanismes réactionnels de larmoiement de l'œil.

Il est donc conseillé d'ajuster la pression osmotique à celle du liquide lacrymal située autour de 280 mOsm/kg. L'œil sain peut néanmoins supporter sans douleur ni dommage cellulaire des concentrations osmolaires s'étalant sur une plage comprise entre 236 et 446 mOsm/kg (26). L'hypotonie améliore la perméabilité cornéenne des principes actifs mais est plus inconfortable.

Pour un œil pathologique, un collyre isotonique sera bien mieux toléré.

⇒ Utilisation d'isotonisants

Les larmes ont une pression osmotique équivalente à celle d'une solution de chlorure de sodium (NaCl) à 0.9%. Le NaCl est donc généralement utilisé pour ajuster la pression osmotique. En cas d'incompatibilité du NaCl avec les autres composants de la préparation, le glucose à 5 % peut également être employé mais il présente l'inconvénient de coller aux paupières. De plus il fournit un milieu de culture propice au développement des micro-organismes présents au niveau oculaire.

➤ La contamination particulaire :

Selon les exigences de la Pharmacopée européenne, un collyre doit être pratiquement limpide et pratiquement exempt de particules. Les particules peuvent provenir de diverses sources, notamment des récipients ou de la filtration en cours de préparation. Leur présence en quantité ou en taille trop importante peut induire des irritations locales à la surface de l'œil.

Concrètement, la limpidité est constatée par mirage des solutions à l'œil nu, à travers le conditionnement, et sur la totalité des unités du lot fabriquées. La granulométrie des particules invisibles n'est pas obligatoire pour les préparations de collyres.

La recherche des particules visibles s'effectue au microscope optique sur un échantillon de 10 µg de préparation. Le collyre doit contenir au maximum 25 particules de taille supérieure à 25 µm, deux de plus de 50 µm et aucune dépassant les 90 µm, sous peine de refus du lot.

4. Sécurité microbiologique

Au sein d'une préparation de collyre, la présence de microorganismes est proscrite. Cet état stérile est rendu d'autant plus indispensable par l'utilisation de flacons multidoses, qui en plus des risques de contamination lors de leur fabrication, sont confrontés à des risques encore plus grands à chaque manipulation du flacon au cours de son utilisation. De nombreux cas de fontes purulentes de l'œil dus à des préparations ophtalmiques contaminées ou mal conservées ont d'ailleurs fait l'objet de publications (27) (28). La colonisation de préparation de collyres d'anti-infectieux peut en plus faire craindre l'acquisition de résistances par les micro-organismes présents.

Comme vu précédemment, la stérilité initiale des préparations est obtenue par l'application d'un des procédés de fabrication décrit par la pharmacopée. En fin de processus, les lots de collyres doivent satisfaire à l'essai de stérilité afin d'être libérés. Les collyres testés devront être stériles jusqu'à la fin de leur durée de péremption.

Les collyres ne possédant aucune activité antimicrobienne sont conditionnés en récipients unidoses ou multidoses munis d'un système empêchant la contamination microbienne du

contenu après son ouverture. Hormis ces conditions, l'utilisation de conservateurs est recommandée pour éviter ou limiter la prolifération microbienne. Ces agents doivent se révéler compatibles avec l'ensemble des composants de la préparation, et efficaces, à faibles doses, jusqu'à la fin de la durée d'utilisation du collyre. Le conservateur le plus utilisé actuellement est le chlorure de benzalkonium.

L'agence européenne du médicament recommande toutefois de privilégier l'utilisation de collyres sans conservateur qui démontrent une même efficacité mais surtout une meilleure tolérance. Les conservateurs sont effectivement fréquemment impliqués dans la survenue de réactions allergiques ou inflammatoires essentiellement (29).

La plupart des préparations de collyres réalisées à l'hôpital ne contiennent cependant pas de conservateur puisque leur principe actif présente déjà des propriétés antimicrobiennes. Il a d'ailleurs pu être démontré qu'après quatre semaines de stockage à 4°C, aucune contamination n'est retrouvée dans des collyres antibiotiques sans conservateur (30).

B. Formulations de collyres

Sur le plan galénique, les choix en matière de composition et de conditionnement des préparations revêtent donc une importance indéniable afin de prendre en compte l'ensemble des spécificités des collyres, tout en restant en accordance avec les BPP.

Les principes actifs choisis doivent être d'une pureté suffisante. Cette condition est en général d'emblée remplie étant donné que les collyres hospitaliers sont fabriqués à partir d'antibiotiques ou d'antifongiques commercialisés et donc par définition conformes aux exigences de qualité requises par la réglementation. Les spécialités utilisées sont toutefois, pour la plupart, destinées uniquement à la voie parentérale. Le détournement de leur voie initiale pour un usage ophtalmique peut poser la question d'apparition possible d'effets secondaires au niveau de l'œil, dont les tissus sont particulièrement sensibles. Ce risque de toxicité locale est donc à évaluer préalablement à l'emploi sur le patient.

La plupart des collyres se présentent sous la forme de solutions aqueuses obtenues par reconstitution ou par simple dilution du principe actif par un véhicule liquide. Ce véhicule est sélectionné pour sa compatibilité avec le principe actif afin qu'il ne perturbe pas les qualités

ou la stabilité du mélange final. Les solvants les plus utilisés sont les solutions injectables de chlorure de sodium à 0,9 %, de glucose 5 %, d'eau pour préparation injectable (EPI), ou encore de BSS (Bright Stock Solvent). Ce dernier représente certes un solvant de choix du fait de sa composition proche de l'humeur aqueuse mais il est souvent supplanté par les autres solvants. Leur manipulation est en effet plus aisée et surtout, leurs présentations prêtes à l'emploi en poches stériles de gros volumes (≥ 100 mL) constituent un atout considérable pour la préparation de lots de grande taille. Plus rarement, pour des molécules très lipophiles, des solvants huileux peuvent également être employés.

Bien que les excipients remplissent de nombreux rôles au sein d'une préparation de collyre, leur inertie vis-à-vis des principes actifs et autres constituants de la préparation ainsi que leur innocuité envers le patient doivent être établies.

De manière générale, une formulation aussi simple que possible et comportant un nombre réduit en quantité comme en volume d'adjuvants, est à privilégier afin de limiter l'occurrence potentielle d'effets indésirables et d'améliorer la tolérance au traitement.

➤ Conditionnement :

Concernant le conditionnement, la Pharmacopée européenne dicte également certaines exigences relatives aux collyres. Le conditionnement primaire en contact direct avec la préparation a pour rôle de garantir sa stabilité microbiologique et physicochimique. Ses matériaux de constitution sont donc prévus pour répondre à ces critères. En PUI, il s'agit souvent de flacons en verre de type 1, qui présente l'avantage d'être totalement neutre et inerte chimiquement. Autre atout, il peut être stérilisé et donc réutilisé. Le verre teinté est particulièrement utile en cas de principe actif sensible à la lumière. Le verre demeure toutefois plus fragile que le plastique. De plus, des fuites sont parfois rapportées au niveau de la connexion de l'embout compte-goutte avec le flacon. Des flacons en polyéthylène ou en polypropylène trouvent donc également un intérêt. Ces articles de conditionnement doivent être stériles et suffisamment transparents pour permettre de visualiser le développement de moisissures et la présence de particules au sein de la solution.

Le point sensible des articles de conditionnement pour collyres se situe au niveau de l'embout compte-goutte. Dans la mesure du possible, des embouts détachables sont à éviter car ils représentent un facteur important de risque de contamination à l'occasion du remplissage de

chaque flacon. Le compte-goutte est calibré selon les spécificités de la pharmacopée afin de délivrer des gouttes d'un volume inférieur à 50 µL pour obtenir une tolérance et une concentration optimale. La contenance maximale des flacons multidoses est de 10 mL ; 3 à 5 mL de solution suffisant généralement à la durée du traitement. L'usage de récipients unidoses reste toutefois préférable. A l'échelle hospitalière, le manque de moyens techniques impose cependant de travailler en flacons multidoses.

Enfin l'ergonomie du flacon doit être prise en compte pour permettre une manipulation aisée du produit, notamment auprès des personnes âgées.

C. Modalités d'emploi des collyres

Un flacon est réservé exclusivement à un seul patient pour éviter les risques de contamination croisée. La pharmacopée autorise un délai maximum de conservation de quatre semaines après ouverture du flacon. Ce délai est souvent abaissé à 15 jours voire moins selon les résultats des études de stabilité des molécules. La durée limite après ouverture doit figurer sur l'étiquette du collyre.

Un flacon ouvert ne doit pas être réutilisé pour un nouveau traitement ou une récurrence en raison de la présence potentielle de germes suite à l'entrée en contact accidentelle de l'embout du collyre avec l'œil. Dans le cas de collyres antibiotiques, ces germes ont ainsi pu développer une résistance au produit.

La technique d'administration des collyres nécessite un apprentissage par le patient afin d'optimiser l'efficacité du traitement. D'autant que les schémas posologiques des collyres fortifiés sont souvent jugés contraignants pour les patients et peuvent conduire à des défauts d'observance du traitement. En effet des instillations répétées sont nécessaires la plupart du temps, comportant une dose de charge toutes les 30 minutes les premières heures de l'hospitalisation puis toutes les heures les 24 premières heures. En cas d'administration conjointe de collyres, des temps d'attente entre chaque instillation sont à respecter.

Un dépassement des posologies prescrites peut également favoriser le passage systémique du principe actif et la survenue d'effets indésirables. Au contraire, une mauvaise technique

d'administration remet en cause l'efficacité thérapeutique du traitement, voire peut entraîner l'émergence de résistances.

Fort heureusement, ces traitements sont de relativement courte durée puisqu'après quelques jours ils peuvent généralement être substitués par des collyres sous forme de spécialités, moins concentrés, et des échéances de prises plus espacées.

Dans la pratique, la rédaction de notices d'utilisation validées sont fournies aux patients lors de la délivrance de ces collyres pour favoriser leur compréhension du traitement et améliorer leur prise en charge.

La formulation de collyres au niveau hospitalier a donc pour but d'obtenir des concentrations efficaces au niveau oculaire tout en restant inférieures aux concentrations toxiques et ce, pendant un temps de contact maximal, en privilégiant le confort du patient.

IV. Utilisation des collyres

Les infections oculaires sont relativement courantes et de gravité variable selon la structure de l'œil atteinte et le germe en cause. Le port de plus en plus fréquent de lentilles de contact et la hausse du nombre d'interventions chirurgicales de la cornée - et notamment de la cataracte - liée au vieillissement de la population, a considérablement contribué à l'augmentation des cas d'infections oculaires ces dernières années.

Les formes ophtalmiques d'anti-infectieux offrent une biodisponibilité égale ou supérieure à celle de l'antibiothérapie générale tout en limitant ses effets indésirables systémiques. Elles permettent donc de traiter la plupart des pathologies de l'œil, notamment les kératites sévères et l'endophtalmie, prises en charge au niveau hospitalier.

A. Infections oculaires traitées en milieu hospitalier

1. Kératites bactériennes sévères

La kératite bactérienne correspond à une infection de la cornée diffuse ou localisée. Il s'agit d'une urgence thérapeutique dont la prise en charge doit se faire dans les plus brefs délais afin d'éviter les complications pouvant parfois mener à des séquelles irréversibles sur la vision. La sévérité de la pathologie dépend de l'état initial de la cornée et de la virulence du germe.

En France, on recense environ 5 000 cas par an. Cette incidence s'explique en grande partie par l'augmentation du port de lentilles de contact associé à de mauvaises conditions d'hygiène (plus de 50 % des cas). La préexistence d'une pathologie cornéenne (21 %) représente le deuxième facteur de risque, en particulier chez les personnes âgées. Enfin la surinfection d'une ulcération traumatique (coup d'ongle, branche d'arbre) constitue la troisième cause de kératite bactérienne (15 %) (31) (32).

La pathologie se manifeste par un œil rouge, douloureux et larmoyant accompagné de photophobie et parfois d'une baisse de l'acuité visuelle (33). L'examen ophtalmologique à la lampe à fente permet de confirmer le diagnostic et révèle généralement la sévérité de la pathologie en orientant vers un germe spécifique. Les germes en cause sont majoritairement des bacilles à Gram négatif, essentiellement chez les porteurs de lentilles, ou des cocci à Gram positif (29).

Trois formes cliniques peuvent ainsi être définies :

- la kératite simple, en présence d'un simple œdème cornéen
- l'ulcère de cornée si l'épithélium cornéen est touché
- l'abcès de cornée, forme suppurative, dans laquelle une infiltration blanchâtre du stroma cornéen peut être observé

La présence d'un abcès de taille supérieure à 3 mm de diamètre ou situé à moins de 3 mm de l'axe optique, d'une infiltration stromale supérieure à 50 %, d'une réaction inflammatoire dans la chambre antérieure de l'œil, d'une sclérite ou d'une endophtalmie associée constituent

des facteurs de gravité qui nécessitent une hospitalisation du patient afin de mettre en place un traitement plus intensif que pour une kératite simple (34).

Le choix du traitement est essentiel puisque dès lors que l'infection s'étend, le pronostic visuel du patient est menacé avec un risque de perforation cornéenne, d'endophtalmie voire d'une baisse d'acuité visuelle définitive si l'axe optique est touché.

En l'absence de facteur de gravité, la kératite se traite en ambulatoire par une mono ou une bithérapie d'antibiotiques topiques, administrés au rythme d'une goutte par heure et choisis parmi les aminosides, les fluoroquinolones, la rifamycine, l'acide fusidique ou les tétracyclines (35). La progression de la kératite est stoppée en 48 à 72 heures si l'antibiothérapie s'avère efficace. Dans le cas contraire ou pour des présentations plus sévères, une hospitalisation et un traitement local à fortes doses est instauré. Le recours aux collyres fortifiés en bi ou en trithérapie est fréquent (36). Un schéma posologique intensif est alors mis en place avec une dose de charge toutes les 30 minutes pendant les premières heures d'hospitalisation puis toutes les heures pendant 24 à 48 heures. La fréquence d'administration est ensuite réduite à huit instillations par jour à l'amélioration des signes cliniques.

2. Kératites fongiques sévères

Les kératites fongiques ou kératomycoses représentent un véritable problème de santé publique dans les pays tropicaux. Ce sont, en revanche, des infections relativement rares en Europe pour le moment.

En France, elles constituent moins de 1 % des infections cornéennes mais leur incidence reste constante, car favorisée par divers facteurs difficilement éradicables (37) :

- un traumatisme cornéen d'origine végétal ou tellurique sur une cornée saine
- la préexistence de pathologies cornéennes (kératites chroniques, dystrophies bulleuses) ou après une chirurgie cornéenne
- l'utilisation intensive de corticoïdes et d'immunosuppresseurs qui facilitent le développement des champignons en favorisant une immunodépression
- certaines causes d'immunodépression systémique : virus de l'immunodéficience humaine, hémopathies, cancers, lupus

- le port de lentilles de contact, bien qu'il s'agisse d'un facteur six fois moins important pour les abcès fongiques que bactériens (38).

Malgré les progrès thérapeutiques le pronostic reste assez péjoratif par rapport aux kératites bactériennes en raison de la pathogénicité des champignons qui infectent souvent des cornées déjà pathologiques. De plus, le diagnostic est souvent tardif puisqu'il est à prime abord peu attendu sous nos climats et les signes cliniques sont souvent peu évocateurs. L'évolution de la pathologie est également beaucoup plus lente que pour les kératites bactériennes : plusieurs semaines à plusieurs mois.

Le patient va en effet présenter des signes d'inflammation oculaire peu spécifiques avec parfois des sécrétions conjonctivales. L'examen de la surface oculaire permet fréquemment de retrouver un infiltrat stromal blanc ou jaunâtre, à surface bombée, et aux bords flous et irréguliers, des micro abcès ou des lésions satellites disséminés sur toute la cornée et dans certains cas des anomalies de l'épithélium cornéen. Le diagnostic microbiologique passe par un grattage cornéen profond qui est ensuite ensemencé sur un milieu fongique approprié. Le résultat est rendu en trois à quatre jours, voire plusieurs semaines pour certaines espèces de champignons. La majorité des kératites fongiques sont liées à des levures (50-60 %) puisqu'il s'agit d'espèces saprophytes retrouvés dans l'environnement ou sur les muqueuses des patients. Les champignons filamenteux sont présents sur les plantes et dans la terre et sont donc davantage incriminés dans les kératites post-traumatiques.

Le traitement doit débuter dès la fin du prélèvement car la pathologie fait courir le risque de nombreuses complications évolutives graves pour le patient, telles que : fonte stromale, perforation cornéenne, sclérite, endophtalmie, fonte purulente du globe, cellulite orbitaire.

L'objectif prioritaire du traitement est donc de conserver la vision. Il consiste généralement en une combinaison d'antifongiques locaux et systémiques. En topique, le plus utilisé est l'amphotéricine B. Le traitement médicamenteux s'accompagne souvent d'un traitement chirurgical : un débridement épithélial régulier permet effectivement de réduire la charge microbienne initiale et augmente ainsi la pénétration des antifongiques.

Une hospitalisation est nécessaire la plupart du temps afin d'assurer une administration des collyres de façon horaire pendant 48 heures puis d'adapter les doses et les thérapies à l'évolution clinique. La durée minimale de traitement recommandée est comprise entre six semaines pour une atteinte épithéliale à plusieurs mois en cas d'atteinte stromale.

Avec un traitement adéquat, l'évolution est favorable dans 50 à 70 % des cas. Mais, dans environ un tiers des cas, les kératomycoses peuvent nécessiter une greffe de cornée, voire aboutir à une cécité totale à terme (10 à 25 % des cas).

3. Endophtalmies

L'endophtalmie est une réponse inflammatoire à une infection bactérienne, ou, beaucoup plus rarement, fongique ou parasitaire de l'œil, atteignant les membranes visuelles (rétine, choroïde) et les cavités oculaires (chambre antérieure, chambre postérieure et surtout corps vitré)

Elle peut survenir de manière aiguë à la suite d'une plaie du globe ou de manière retardée après une chirurgie ou une septicémie. L'endophtalmie bactérienne, en particulier, est une complication majeure après une chirurgie oculaire ou après un traumatisme perforant oculaire (chirurgie de la cataracte, kératoplastie perforante, vitrectomie...). Elle rentre ainsi dans le champ des infections nosocomiales et survient en moyenne 10 jours après l'intervention.

L'incidence post-opératoire des endophtalmies (0,3 %) a tout-de-même considérablement diminué grâce aux précautions actuelles d'asepsie, et aux nouvelles techniques chirurgicales (39).

Cliniquement, les tableaux peuvent être très variés en raison des diverses étiologies. L'endophtalmie peut se traduire par de fortes douleurs - bien qu'absentes dans un quart des cas -, une baisse de l'acuité visuelle, un œdème palpébral, une hyperhémie conjonctivale, des sécrétions purulentes, un œdème cornéen, une hypertension oculaire, une hyalite, et parfois des hémorragies rétinienne... L'examen oculaire révèle une surface épithéliale cornéenne rugueuse, et un cercle périkératique. Ces symptômes peuvent apparaître de manière très soudaine ou au contraire se développer de manière beaucoup plus insidieuse entraînant un retard de prise en charge. Le diagnostic est d'ailleurs souvent difficile sur un œil déjà inflammatoire suite aux manipulations chirurgicales. La réalisation d'un fond d'œil est souvent impraticable.

L'évolution dépend de divers facteurs, notamment du type de germe, de la taille de l'inoculum, des défenses du patient. Sans traitement, elle conduit à la cécité et à la perte du globe oculaire. L'endophtalmie relève donc de l'urgence thérapeutique dont le pronostic visuel dépend de la rapidité d'instauration du traitement et de son efficacité.

La présentation clinique et le pronostic final sont en partie liés au germe incriminé. Il semble y avoir une forte corrélation entre le germe incriminé et le type d'endophtalmie (40). Dans plus de 80 % des cas le germe provient de la flore conjonctivale du patient. Les plus fréquents sont les bactéries à Gram positif de la famille des staphylocoques, *Staphylococcus epidermidis* en tête. Viennent ensuite les Gram négatif avec les Pseudomonas et les entérobactéries (41).

Sur le plan thérapeutique, immédiatement après prélèvement, une injection intravitréenne d'antibiotique est réalisée et une bithérapie antibiotique est prescrite en complément.

Les collyres renforcés sont utilisés uniquement en adjuvants en cas d'abcès cornéen. Les antibiotiques les plus utilisés sont la vancomycine, pour son excellente activité sur les germes à Gram positif, et la ceftazidime, active sur les germes à Gram négatif. La posologie est d'une goutte toutes les 30 minutes en alternance avec chacun des produits au début du traitement, puis une goutte huit fois par jour de chaque collyre. Un relais est ensuite prescrit, souvent à base de collyres de fluoroquinolones et de corticoïdes

Cependant, malgré un traitement précoce et adapté, les études montrent que seuls 22 à 77 % des patients retrouvent une acuité visuelle égale ou supérieure à 1/10. Le meilleur traitement de l'endophtalmie reste donc encore la prévention qui passe par la mise en place de mesures d'asepsie rigoureuses et d'une antibioprophylaxie adaptée au décours des interventions chirurgicales.

B. Les collyres renforcés

Les collyres antibiotiques et antifongiques ont prouvé leur efficacité dans le traitement des kératites et des conjonctivites bactériennes et fongiques. Cependant les spécialités commercialisées sont trop faiblement dosées pour traiter de manière optimale les pathologies oculaires graves. Aussi, par leur effet rapide et leur capacité à apporter d'importantes

concentrations d'anti-infectieux au niveau oculaire, les collyres fortifiés sont donc parfaitement indiqués pour répondre aux urgences ophtalmiques (42).

Au même titre que les collyres classiques, le choix de l'antibiotique fortifié est déterminé par son spectre d'action, la tolérance au produit et réajusté selon les résultats de l'antibiogramme et les résistances connues des germes identifiés.

Ils sont toujours utilisés en association synergique de deux ou trois molécules, afin de couvrir un spectre bactérien très large et d'éviter l'apparition de résistances dont la fréquence augmente régulièrement. L'utilisation de l'association TGV (Ticarcilline – Gentamicine – Vancomycine) est largement documentée (43).

Les collyres renforcés peuvent occasionner des effets secondaires liés notamment à leur toxicité locale sur la surface oculaire avec essentiellement des retards de cicatrisation, une nécrose conjonctivale ou des cas de réaction allergique (44). Si la posologie prescrite est respectée, aucun effet systémique du principe actif ne doit être ressenti par le patient. Leur utilisation doit de toute manière rester temporaire, de l'ordre de quelques jours de traitement.

Actuellement à l'APHM, en concertation avec les ophtalmologues, quatre molécules antibiotiques et deux antifongiques ont été sélectionnées afin de fournir des solutions renforcées de collyres destinées à traiter les urgences thérapeutiques de l'établissement. Mis à part la gentamicine, aucune de ces molécules n'est disponible sur le marché sous une forme galénique compatible avec une administration oculaire, d'où le recours à des préparations hospitalières.

1. Vancomycine

La vancomycine est un antibiotique de la famille des glycopeptides dont l'activité bactéricide s'exerce en inhibant la biosynthèse du peptidoglycane, un composant essentiel de la paroi bactérienne. Du fait de son poids moléculaire, elle ne peut emprunter les porines de la capsule des bactéries Gram négatif pour atteindre leur couche de peptidoglycane. Son spectre d'action est donc limité aux germes Gram positif, tous sensibles à la vancomycine (38). C'est ainsi l'antibiotique de choix pour le traitement des infections liées à des staphylocoques résistants, en particulier les *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM). Son administration prolongée provoque toutefois un retard de cicatrisation des lésions à la surface de l'œil.

La vancomycine est facilement soluble dans l'eau. Son solvant de reconstitution recommandé dans son résumé des caractéristiques du produit (RCP) est d'ailleurs l'eau PPI. Cependant la solution ainsi obtenue présente une osmolarité très faible, aux alentours de 30 mOsm/kg. L'utilisation de chlorure de sodium 0,9 % a donc été préférée pour notre fabrication, afin d'obtenir un collyre se rapprochant davantage de l'isotonie pour un meilleur confort du patient.

Il a également fallu trouver un compromis au niveau du pH de la solution qui diminue la solubilité du principe actif au fur et à mesure qu'il se rapproche de la neutralité. Les collyres préparés présentent donc une légère acidité (pH compris entre 3 et 4).

Enfin, la vancomycine pose également des problèmes de compatibilité avec d'autres molécules anti-infectieuses, notamment la ceftazidime dont elle entraîne la précipitation. En cas de traitements conjoints des deux molécules en collyres, un délai d'attente doit donc être observé entre les instillations de chaque collyre.

2. Gentamicine

La gentamicine appartient à la famille des aminosides et agit sur de nombreux mécanismes cellulaires, d'où leur effet bactéricide rapide et puissant. Principalement, elle inhibe la synthèse protéique des bactéries en se fixant sur le ribosome 30S.

Elle possède donc un large spectre aussi bien sur les cocci Gram positif - à l'exception des streptocoques - et les bacilles Gram négatif. Elle est particulièrement efficace contre les infections à Pseudomonas, Klebsiella ou Enterobacter. Des résistances aux Pseudomonas commencent à apparaître, auquel cas, la ceftazidime constitue une bonne alternative. La gentamicine est par ailleurs surtout utilisée en association pour éviter ces phénomènes de résistance.

Les aminosides sont tout-de-même à utiliser avec précaution puisque leur principal effet secondaire en usage ophtalmique est le développement d'un ulcère cornéen persistant dont la prise en charge est délicate. Ils entraînent en effet, comme la vancomycine, un retard de cicatrisation significatif, de l'ordre de 12 à 21 % par exemple avec la tobramycine selon sa concentration (40). La durée de traitement sous aminosides doit donc se limiter à cinq à sept jours au maximum.

Les modalités de préparation des collyres de gentamicine ne comportent pas de difficultés majeures bien que la spécialité commerciale utilisée comme matière première (Gentamicine Panpharma®) contienne à la base des excipients à effet notoire : l'hydrogénosulfite de sodium, un antioxydant, et des parabènes à titre de conservateurs, pouvant entraîner des réactions allergiques. Aucun cas n'a cependant encore été rapporté, d'autant que les concentrations retrouvées respectent les valeurs limites tolérées par la réglementation.

3. Ceftazidime

La ceftazidime est une bêtalactamine de la famille des céphalosporines de troisième génération. Ces molécules se fixent sur les protéines de liaison des pénicillines au sein des parois bactériennes et y inhibent ainsi la synthèse du peptidoglycane. La ceftazidime possède un très large spectre, plus spécifique aux Gram négatif, dont *Pseudomonas aeruginosa* et les entérobactéries. Son activité bactéricide s'exerce également sur les germes porteurs de pénicillinases de haut niveau. Son effet synergique avec les aminosides présente un intérêt thérapeutique majeur.

Son efficacité anti-pyocianique a contribué à la production des collyres renforcés de ceftazidime à l'APHM pour pallier à la rupture d'approvisionnement en ticarcilline fin 2014, qui était jusque-là le collyre renforcé prescrit en première intention dans les infections sévères à *P.aeruginosa* (45). L'émergence de résistances de plus en plus nombreuses à la ticarcilline a également élargi l'emploi de la ceftazidime.

Cette molécule est très bien tolérée mais son inconvénient majeur réside dans sa très courte stabilité : seulement sept jours au réfrigérateur après décongélation. Cette donnée a suscité le besoin de lui envisager une alternative thérapeutique en termes de collyres fortifiés : la pipéracilline.

4. Pipéracilline

La pipéracilline est donc également une bêtalactamine, appartenant cette fois à la famille des uréidopénicillines. Elle est bactéricide sur une très large gamme de germes et tout particulièrement sur les espèces produisant des céphalosporinases comme les entérobactéries

ou *P.aeruginosa* d'où sa substitution possible avec la ceftazidime. En revanche, elle est hydrolysée par les bactéries sécrétant des bêta-lactamases.

Elle a été retenue comme alternative à la ticarcilline en raison de son spectre d'action très similaire (46) et de son action synergique avec la gentamicine, mais également au vu de ses conditions de stabilité en solution et de sa compatibilité avec une administration oculaire.

La production des lots de pipéracilline a démarré début 2017. Les consommations ont cependant été freinées au départ par le recours systématique en première intention des ophtalmologistes aux collyres de ticarcilline, achetés à un établissement extérieur en parallèle des productions de collyres de pipéracilline de l'APHM. Depuis, suite à l'inflexion progressive des habitudes de prescription, les demandes de collyres de pipéracilline ont connu une augmentation considérable, notamment au cours du premier trimestre 2018.

5. Amphotéricine B

L'amphotéricine B est un antifongique d'origine naturelle de la famille des polyènes. Elle agit en se liant de manière irréversible et sélective à l'ergostérol situé dans la membrane cellulaire des champignons, formant des cylindres au sein de cette membrane qui perd donc son intégrité. Le contenu cellulaire s'échappe ainsi de la cellule qui finit par mourir. Ce mécanisme d'action limite le développement de résistances.

L'amphotéricine B est utilisée dans le traitement des infections oculaires à levures essentiellement, surtout les *Candida*. Son action sur les champignons filamenteux est plus variable (47). La forme collyre est privilégiée dans les infections oculaires en raison d'une importante toxicité systémique provoquant notamment des dommages rénaux et hématologiques.

Divers paramètres compliquent le processus de formulation des collyres d'amphotéricine B. La molécule à la base est, d'une part, pratiquement insoluble dans l'eau et incompatible avec le chlorure de sodium. Il faut donc employer le glucose comme solvant de reconstitution en dépit du risque plus important de contamination microbiologique lié à son emploi. L'étape de dissolution reste malgré tout encore longue et fastidieuse.

Ensuite, une fois diluée, la solution est particulièrement sensible à la lumière. La préparation doit donc rapidement être stockée dans des conditions adéquates afin de limiter son exposition

à la lumière. Enfin, la spécialité Fungizone[®] contient du désoxycholate de sodium, un tensioactif également ajouté pour faciliter la dissolution. Cet excipient provoque cependant une toxicité rétinienne et rend l'instillation plus douloureuse, compromettant d'emblée l'adhésion optimale au traitement.

La forme liposomale serait mieux tolérée par l'œil puisque l'amphotéricine B y est coincée entre la bicouche lipidique des liposomes et n'entre donc plus en contact direct avec l'épithélium cornéen. La meilleure biodisponibilité des collyres renforcés réalisés à partir d'une spécialité liposomale d'amphotéricine B (Ambisome[®]) a déjà pu être démontrée (48). Cette formule est en revanche beaucoup plus onéreuse à la fabrication (le flacon d'Ambisome[®] coûte 20 fois plus cher que la Fungizone).

Pour le moment, l'APHM a fait le choix de préparer uniquement la formule de collyre classique d'amphotéricine B à partir de la Fungizone[®].

6. Voriconazole

Le voriconazole fait partie des antifongiques triazolés. Il empêche la croissance des champignons responsables d'infections en inhibant la synthèse de l'ergostérol de leur membrane cellulaire.

Le voriconazole est un azolé de deuxième génération et possède donc un spectre très étendu avec une efficacité particulièrement marquée contre les *Aspergillus*, les *Fusarium* et les *Candida*. C'est l'une des seules molécules active sur *Scedosporium apiospermum*, à l'origine de kératomycozes redoutables, menaçant le pronostic visuel.

Son administration par voie systémique comporte de nombreux effets secondaires comme des arythmies cardiaques, des troubles de la vision ou de la fonction hépatique, d'où l'intérêt majeur d'une forme topique. D'autant que le voriconazole, quelles que soit les conditions de conservation, se dégrade relativement peu et les collyres offrent donc une stabilité remarquable (49) (50).

Pour sa formulation, le voriconazole étant une molécule particulièrement lipophile, limitant ainsi son passage cornéen. Un excipient facilitant sa solubilité, a été ajouté à la spécialité utilisée (Vfend[®]): le sulfobutyle éther bêta-cyclodextrine. Cette cyclodextrine présente l'inconvénient de rendre les solutions reconstituées hyperosmolaires et donc inconfortable à

l'instillation pour le patient. Pour y remédier, le solvant de reconstitution choisi est l'eau PPI plutôt que le chlorure de sodium.

C. Néosynéphrine

Contrairement aux molécules précédentes, la néosynéphrine ne fait pas partie de la classe des anti-infectieux et ne figure pas parmi les collyres dits renforcés. Il s'agit à l'inverse d'une diminution de la concentration du principe actif par rapport aux spécialités sur le marché.

Cette molécule est utilisée dans le dépistage de la rétinopathie chez le nouveau-né. Cette pathologie est définie par une prolifération vasculaire anormale de la rétine retrouvée principalement chez le prématuré. 21% des prématurés nés à moins de 37 semaines d'aménorrhée sont touchés par l'apparition de ces néo-vaisseaux qui nécessite un traitement immédiat en raison du risque de cécité qu'ils peuvent occasionner. Chez les enfants à risque, un fond d'œil de dépistage systématique est réalisé. Cet examen est cependant difficile à pratiquer chez le nouveau-né étant donné l'immaturation de certains muscles oculaires. La dilatation pupillaire requise est lente et souvent incomplète.

Certains collyres aux propriétés sympathomimétiques sont instillés pour la faciliter : les anticholinergiques comme l'atropine ou les agonistes adrénergiques comme la phényléphrine. Cependant, en particulier chez l'enfant, ces produits mydriatiques sont à manipuler avec une extrême prudence au vu de leurs effets secondaires systémiques. Des enquêtes de pharmacovigilance ont en effet révélé des cas graves parfois mortels chez des enfants ayant reçu ces collyres (51). Dans le cas de la phényléphrine, son effet vasoconstricteur puissant est responsable d'hypertension artérielle (HTA) et d'une diminution du débit cardiaque. Chez le nouveau-né et le prématuré, cet effet peut se traduire cliniquement par un malaise, des pauses respiratoires, une HTA, des bradycardies profondes et une désaturation (52).

A cet égard, l'ANSM a publié le 20 novembre 2012 une note d'information sur l'utilisation de ces collyres en pédiatrie (53). En pratique, elle y recommande l'emploi de collyres de néosynéphrine à des dosages plus faibles que les formes commercialisées et l'abandon des collyres d'atropine à 0,3 %. Une surveillance rapprochée des constantes hémodynamiques est nécessaire après administration. La posologie est strictement limitée à une goutte par œil à chaque instillation puisqu'une grande partie de la dose de principe actif est rapidement

drainée par le canal lacrymal, favorisant un passage systémique à l'origine des effets secondaires.

L'APHM réalise donc un dosage de collyre de néosynéphrine à 1,25 %. Elle utilise comme matière première une spécialité de collyre à 10 % de néosynéphrine (Néosynéphrine Faure 10%®). Sa formule contient, en raison de l'absence de propriétés antimicrobiennes du principe actif, des conservateurs tels que le borax, l'acide borique et l'édétate disodique, classés parmi les excipients à effet notoire. Mis à part des réactions d'hypersensibilité immédiate, les risques liés à leur présence sont réduits du fait de l'utilisation ponctuelle du collyre.

La durée de conservation après fabrication des collyres de néosynéphrine est limitée à deux mois au réfrigérateur. Les études de stabilité démontrent également l'intégrité du principe actif après avoir passé un mois au congélateur. Cependant pour des raisons pratiques, les collyres sont stockés directement au réfrigérateur en fin de fabrication. En effet, s'agissant de solutions utilisées dans le cadre de tests de dépistage, le nombre de patients concernés induit un volume de consommation de ces collyres nettement supérieur à celui des autres collyres fabriqués. Par conséquent, les opérations de réétiquetage de collyres congelés qui en découleraient comporteraient un plus grand risque d'erreur dans le calcul des péremptions surtout lorsque des lots différents nécessiteraient d'être envoyés.

Outre ces préparations, d'autres formules de collyres vont peut-être être amenées à compléter l'arsenal thérapeutique de préparations hospitalières de l'APHM. Des associations de plusieurs antibiotiques au sein d'une même préparation sont à l'étude afin d'assouplir les modalités de prise très contraignantes des collyres renforcés pour le patient, en vue d'améliorer l'observance des traitements et ainsi réduire le risque de résistances. Peu de données sont toutefois retrouvées dans la littérature. Avant d'envisager une telle production, des études de stabilité seraient donc à refaire afin déjà d'écarter les risques d'incompatibilités.

De même, la production de collyres de fluoroquinolones reste encore très peu documentée malgré l'intérêt de leur utilisation dans la sphère oculaire grâce à leur bonne pénétration à ce niveau.

Pour traiter la sécheresse oculaire des patients atteints de kératites sévères, la fabrication de collyres de ciclosporine a également été envisagée mais abandonnée temporairement devant des problèmes techniques de formulation.

D. Résultats des études de stabilité des collyres fabriqués à l'APHM

L'APHM a mené ses propres études de stabilité pour l'ensemble de ses préparations hospitalières de collyre. Le tableau V reprend les péremptions déterminées pour chaque produit en fonction du mode de conservation.

	Congélateur (-20°C)	Réfrigérateur (+ 2 à + 8°C)	Après ouverture, conservation au réfrigérateur
Vancomycine	3 mois	1 mois	15 jours
Gentamicine	3 mois	21 jours	15 jours
Ceftazidime	2 mois	7 jours	7 jours
Pipéracilline	3 mois	1 mois	15 jours
Amphotéricine B	3 mois	1 mois	15 jours
Voriconazole	3 mois	2 mois	15 jours
Néosynéphrine	1 mois*	2 mois	24 heures

**Pour des raisons pratiques, les collyres de néosynéphrine sont conservés exclusivement au réfrigérateur.*

Tableau V : Durées de conservation des collyres préparés par l'APHM

V. Présentation de l'activité de préparation à l'APHM

L'APHM est un établissement de santé de 3 400 lits, répartis sur quatre sites possédant chacun sa propre PUI : l'hôpital Nord, la Conception, la Timone et l'hôpital Sainte-Marguerite (hôpital Sud). Chacune de ces PUI réunit suffisamment de moyens matériels et techniques pour réaliser les préparations magistrales demandées par les prescripteurs de leur propre site. En revanche, la plupart des préparations hospitalières réalisées auparavant sur les sites de la Timone, de la Conception et de Nord a été transféré sur le préparatoire de Sud. A court terme, l'objectif est de centraliser toutes les préparations hospitalières vers la pharmacie

de Sainte-Marguerite afin de constituer un préparatoire unique, capable de subvenir aux besoins de l'ensemble des patients de l'APHM. La volonté de concentrer ces préparations en un endroit unique répond à une politique économique puisqu'elle permet de mieux gérer les ressources matérielles et les contraintes en termes de personnel. Dans un second temps, le projet est de faire passer les préparations magistrales qui le peuvent, en préparations hospitalières, également réalisées sur le préparatoire unique, après mise en place d'une étude de stabilité appropriée, afin de pouvoir répondre plus rapidement et plus facilement à un fort volume de prescription tout en harmonisant et sécurisant les fabrications.

Depuis novembre 2016, pour des besoins organisationnels, le préparatoire de Sainte-Marguerite prend également en charge les préparations magistrales de la Timone demandées en garde, c'est-à-dire en dehors des ouvertures de la PUI.

Bien que reliées aux PUI et faisant partie intégrante de la pharmacotechnie, les activités de préparation des produits anticancéreux et radiopharmaceutiques sont réalisées dans des structures indépendantes et ne seront donc pas prises en compte dans le cadre de ce travail.

A. Circuit de fabrication des préparations hospitalières stériles de collyre

La réalisation des préparations hospitalières de collyres destinées à l'ensemble des services de l'APHM se fait donc à la PUI de l'hôpital Sainte-Marguerite.

1. Locaux et équipements

Afin de mener à bien son activité, le préparatoire dispose de locaux spécifiques réservés aux préparations stériles. L'accès à la pièce de préparation se fait par l'intermédiaire d'un sas dédié au stockage du matériel, à sa désinfection et à l'habillage des manipulateurs. Pour limiter les risques de contamination, la circulation est strictement restreinte aux personnes habilitées ainsi qu'aux agents d'entretien qui, après formation spécifique, procèdent au nettoyage deux fois par semaine des pièces. Le sas est équipé d'un lavabo automatique dont le robinet est muni d'un filtre à eau stérile (0,2 μm) remplacé une fois par mois. A l'intérieur de la salle de préparation, une hotte à flux laminaire vertical permet la préparation en milieu aseptique des collyres.

Selon la classification des BPP, la zone de préparation sous la hotte est classée en classe A. La pièce environnante est classée en salle B conformément aux recommandations. Elle est maintenue en surpression par rapport à l'environnement extérieur avec un débit de renouvellement d'air de 600 m³ par heure. Les paramètres de pression et de température sont régulièrement contrôlés par l'interne responsable du poste.

Les contrôles permettant de valider la classification des locaux sont effectués deux fois par an par une société extérieure, qualifiée (Eolia) dans le respect des normes et recommandations en vigueur. Les maintenances curatives sont réalisées par le service technique. De même, les contrôles microbiologiques de l'air et des surfaces de la salle propre sont effectués tous les trois mois par le Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales (CLIN) de l'établissement, en partenariat avec le laboratoire d'hygiène de la Timone. La qualité de l'eau est contrôlée deux fois par an.

Le site de Sainte-Marguerite ne dispose pas d'équipements adéquats pour réaliser les contrôles de qualité en vue de la libération des lots de préparation. Les échantillons sont donc envoyés vers d'autres sites de l'APHM. Les contrôles analytiques sont ainsi réalisés par l'équipe du laboratoire de contrôle de la qualité (SCQIP) à la Conception. Dans le cas des collyres, ils consistent en un dosage de la teneur en principe actif, réalisé en duplicata, par chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC), une mesure de pH et d'osmolalité ainsi qu'un comptage des particules visibles au microscope optique dans la solution échantillon fournie. Les résultats sont généralement rendus en 48 à 72 heures. En cas de résultats hors limites, un second flacon du même lot est demandé et subit les mêmes analyses. Si la non-conformité se confirme, le lot est refusé.

C'est également le SCQIP qui est sollicité lors de la mise en place d'une nouvelle préparation hospitalière. En collaboration avec la PUI de Sainte-Marguerite, il s'attache à développer une méthode de dosage réalisable en routine des principes actifs des nouvelles formulations et à planifier l'étude de stabilité destinée à fixer une date de péremption pour la préparation.

Les contrôles de stérilité nécessitent, eux, 14 jours. Ils sont mis en œuvre par le laboratoire d'hygiène de la Timone. Un aliquot de solution de chaque flacon du lot envoyé (la quantité dépend de la taille du lot) estensemencé puis mis en incubation pour constater l'absence de pousse bactérienne. En cas de contamination, le lot est refusé et le germe identifié afin d'en déterminer la source probable.

2. Le personnel

A l'heure actuelle, les préparations stériles de collyres sont réalisées par l'interne en pharmacie en poste au préparatoire de la PUI. Il est formé, ainsi que ses deux suppléants, aux bons gestes d'hygiène, d'habillage et de manipulation. La formation est validée par la réalisation d'un TRA conforme, condition sans laquelle il n'est pas autorisé à manipuler sous hotte.

L'interne est aidé dans sa tâche par un externe en pharmacie le plus souvent. L'externe n'est pas soumis au TRA en raison notamment du turn-over important d'étudiants que cela représente : six ou sept par choix, deux fois par an. D'autre part, l'externe dans sa fonction d'assistant ne participe à aucun moment aux manipulations sous la hotte et n'a donc aucun contact avec la préparation tant que les flacons de collyres ne sont pas scellés.

A l'avenir, avec la hausse de l'activité du préparatoire, il est envisagé de confier la réalisation des préparations stériles sous hotte aux préparateurs en pharmacie hospitalières (PPH). Afin de s'y préparer, au cours de l'année 2017, deux PPH ont ainsi déjà été formés au processus et validés par la réalisation d'un TRA.

3. Le matériel

Les spécialités et solvants nécessaires à l'exécution des préparations sont réceptionnés et stockés, selon les conditions requises, parmi le reste des traitements de la PUI. Les dispositifs médicaux stériles sont rangés sur des étagères prévues à cet effet dans le sas adjuvant à la salle propre.

Pour le conditionnement des collyres, il a été choisi d'utiliser des flacons plastiques délivrés stériles, en sachets de 12, par un établissement agréé. Ils sont munis d'un bouchon également en plastique renfermant un compte-goutte qui va venir se fixer sur l'embout des flacons au moment de leur fermeture. Un cran de sécurité garantit l'inviolabilité des flacons une fois remplis.

La gestion de ces stocks ainsi que de l'ensemble des fournitures nécessaires aux préparations est sous la responsabilité de l'interne du préparatoire.

4. Les étapes de fabrication

La fabrication d'un lot de collyres est planifiée suffisamment à l'avance par l'interne en tenant compte du stock de flacons restant, des consommations moyennes, du délai de libération d'un lot et de la disponibilité du matériel et des constituants de la préparation.

➤ Opérations préalables à la fabrication :

Avant d'accéder à la salle propre, l'ensemble du matériel nécessaire à la préparation est rassemblé. L'externe procède à un double-contrôle des produits choisis : adéquation avec le protocole, vérification des lots et des péremptions.

Une fois dans le sas, les deux manipulateurs revêtent une tenue stérile et désinfectent l'ensemble des paillasse au Surfasafe®. La hotte à flux laminaire est également nettoyée avant son utilisation. Le matériel destiné à entrer dans la salle de préparation est au préalable décontaminé, à l'aide de compresses stériles imbibées d'alcool modifié. Ce matériel est ensuite déposé dans un bac de rangement également décontaminé et tapissé d'un champ stérile. Un second bac subit le même traitement. Il servira au dépôt des déchets issus de la préparation.

➤ Processus de fabrication :

La préparation est ensuite réalisée en suivant scrupuleusement les instructions du protocole. L'interne, muni d'une seconde paire de gants, place ses mains sous la hotte et ne doit plus les en ressortir pendant la durée de la préparation sous peine de commettre une faute d'asepsie, préjudiciable au maintien de la stérilité de la préparation. L'externe a donc la charge, au fur et à mesure de l'avancée de la préparation, de lui faire passer le matériel en assurant une extraction aseptique de leur sachet d'emballage. Ce respect des règles d'asepsie est d'autant plus important du fait du travail en système ouvert sous la hotte. Les prélèvements et transferts de solution se faisant à l'aiguille, la préparation est donc en effet potentiellement en contact avec l'air environnant.

A chaque prélèvement d'un volume, celui-ci est double-contrôlé visuellement par l'externe.

Avant de remplir les flacons, la solution de collyre est filtrée à travers un filtre millipore de 0,22 µm, changé tous les 30 millilitres. Chaque flacon est fermé immédiatement après son

remplissage puis miré à la recherche d'éventuelles particules provenant des septums des produits utilisés ou d'une mauvaise dissolution.

En vue des contrôles de stérilité de la préparation, des flacons sont sélectionnés en début, au milieu et en fin de lot pour être représentatif de la préparation totale.

A la fin des manipulations, les flacons de collyres sont placés dans des sachets plastiques zippés. Les flacons destinés aux contrôles sont identifiés et placés à l'écart. La hotte est nettoyée.

➤ Constitution du dossier de lot :

L'interne en pharmacie édite une fiche de préparation spécifique à la préparation réalisée dûment complétée. Un numéro de lot est attribué à la préparation ainsi qu'un numéro de fabrication reporté sur un ordonnancier dédié. Des planches d'étiquettes provisoires portant le numéro de lot et sa péremption sont imprimées. Elles sont rapidement collées sur les flacons de collyre remplis afin que ceux-ci puissent être placés dans leurs conditions de stockage adéquates : soit à 4°C dans la chambre froide de la PUI, dans un espace réservé aux préparations en quarantaine, soit à -20°C, dans un congélateur spécifique possédant également des compartiments permettant d'isoler les produits non-libérés. Une étiquette rouge « Ne pas utiliser » est placée sur les sachets de collyres concernés afin de les distinguer et éviter une erreur lors des dispensations.

Les flacons destinés aux contrôles sont envoyés aux laboratoires du SCQIP et de l'hygiène grâce à un service de transport des produits médicaux qui assure l'acheminement des produits dans des conditions permettant leur bonne conservation (sachets isothermes, glace). Un flacon est également retiré du lot pour rejoindre l'échantillothèque des préparations.

➤ Libération de la préparation :

Une fois en possession des rapports de contrôle, une fiche de libération de lot est remplie et le pharmacien prend la décision de libérer ou non le lot. Si le lot est refusé, les flacons sont immédiatement mis en destruction. Si la préparation est conforme, une étiquette verte « Lot

conforme » est apposée sur les sachets contenant les flacons concernés. Ils peuvent alors être dispensés sur demande d'un site.

L'interne incrémente alors ses stocks informatiquement sur le logiciel Pharma[®]. Une feuille de stock de toutes les préparations hospitalières avec leur statut (libérée ou en quarantaine) et leur péremption est également tenue à jour et rangée au niveau du préparatoire afin de pouvoir rapidement s'y référer. Depuis juillet 2017, la gestion des mouvements de stocks de préparations hospitalières se fait également par l'intermédiaire du logiciel Pharma[®] afin de tracer les transferts de produits vers les différents sites de l'APHM puis les dispensations aux services.

B. Dispensation des préparations

Les préparations de collyres sont majoritairement destinées aux patients des services de soins de l'APHM. Lorsqu'elles ne peuvent pas être obtenues en officine, elles peuvent également être dispensées aux patients ambulatoires par le biais du service de rétrocession.

1. Commandes des sites de l'APHM

Un bon de commande pré-rempli par l'interne en poste au préparatoire de la PUI du site demandeur (Nord, Timone ou Conception) est envoyé par fax à la PUI de Sainte-Marguerite avec les quantités souhaitées de chaque type de collyre. La commande est en principe traitée dans les 24 heures suivantes sauf urgence.

Un numéro d'ordonnancier est attribué à chaque type de collyre dispensé. Les flacons sont décongelés puis réétiquetés. En effet, après dispensation, ces collyres seront conservés au réfrigérateur dans la PUI demandeuse puis dans les services ; leur péremption est donc inférieure à celle de la solution congelée. A partir des données des études de stabilité réalisées par le SCQIP, l'interne calcule donc les nouvelles péremptions devant figurer sur les étiquettes.

Pour la néosynéphrine, non-congelée au départ, une étiquette définitive avec une péremption immuable est collée sur les flacons dès la fin de leur fabrication.

Avant son départ, la bonne exécution de la commande est contrôlée par le pharmacien. Un bordereau de livraison récapitule l'ensemble des produits délivrés avec leurs numéros de lot, leurs quantités, leurs numéros d'ordonnancier et leurs péremptions. Ce bordereau comporte un talon qui devra être rempli et retourné par fax par l'interne du site demandeur pour certifier la bonne réception des produits. La feuille de stock est mise à jour et les produits dispensés sont transférés informatiquement vers le site demandeur. Pour garantir la bonne conservation des produits au cours de leur transport, en particulier sous les chaleurs estivales, les flacons sont placés dans des packs de froid, voire idéalement dans des glacières si le coursier en dispose.

Les services de Sainte-Marguerite, notamment la gériatrie, peuvent parfois avoir recours à ces préparations. Ils prescrivent alors directement sur Pharma[®] les collyres souhaités pour leurs patients à traiter. La dispensation est alors nominative et le service vient directement récupérer ses traitements au guichet de la PUI.

2. Commandes pour la rétrocession

Les commandes destinées à la rétrocession sont exécutées selon le même procédé. La seule différence provient du fait que le service de rétrocession possède dans ses locaux un congélateur afin d'y conserver les collyres demandés. Ceux-ci sont donc également réétiquetés mais en conservant leur péremption de congélation. Une notice de bonne utilisation propre à chaque collyre et validée par l'établissement est à remettre au patient lors de la dispensation.

C. Les préparations réalisées par la PUI de Sainte-Marguerite

1. Les différents types de préparations réalisées

Depuis 2014, la pharmacie de Sainte-Marguerite s'est vu progressivement confier la réalisation des préparations hospitalières nécessaires à l'ensemble des sites de l'APHM. Son catalogue de préparations s'est donc peu à peu étoffé.

L'activité est principalement tournée vers la pédiatrie pour faire face au manque de spécialités sur le marché pour cette catégorie de patients :

- Gélules de spironolactone à 5 et 10 mg
- Solutions buvables de morphine
- Suspensions buvables ou sirops : spironolactone à 5 mg /mL, sildénafil 5 mg/mL

Les autres préparations fabriquées concernent :

- Des gélules à des dosages non-disponibles sur le marché : warfarine à 0,2 mg, carbidopa à 200 mg
- Des solutions et gels de décontamination digestive (DDS) à destination des patients en réanimation
- Des formes ophtalmiques avec actuellement sept formules de collyres réalisées couramment, et qui font l'objet de ce travail

En ce qui concerne les préparations magistrales, diverses formules peuvent être réalisées après étude de leur faisabilité et de la disponibilité des matières premières. Les préparations de gélules de mélatonine ou de placebo pour les services de psychiatrie, les préparations destinées à la voie cutanée, telles que la vaseline salicylée ou la pâte à l'eau, ainsi que les lavements aux 3 huiles constituent les formules les plus couramment demandées.

En 2017, le préparatoire de Sainte-Marguerite a ainsi produit un total, toutes préparations confondues, de 28 619 unités (hors activité en garde) (tableau VI).

Préparations hospitalières	
Type de préparation	Nombre d'unités produites
Gélules	9241
DDS	5969
Solutions buvables	3914
Collyres	3776
Suspensions buvables	655
Préparations magistrales	
Gélules	4970
Pommades/Pâtes	94
Total	28619

Tableau VI : Nombre d'unités produites à Sainte-Marguerite en 2017 par type de préparation

La forme gélule représente la majorité des unités préparées : 14 211 unités, soit 49,66 % de la production totale (figure 4). Comparativement les collyres ne représentent que 13,19 % de la production. Cette proportion est toutefois à relativiser par rapport au fait que les collyres sont conditionnés en flacons multidoses, permettant chacun de couvrir la durée totale du traitement d'un patient, contrairement aux formes unitaires dont une unité correspond à une prise unique.

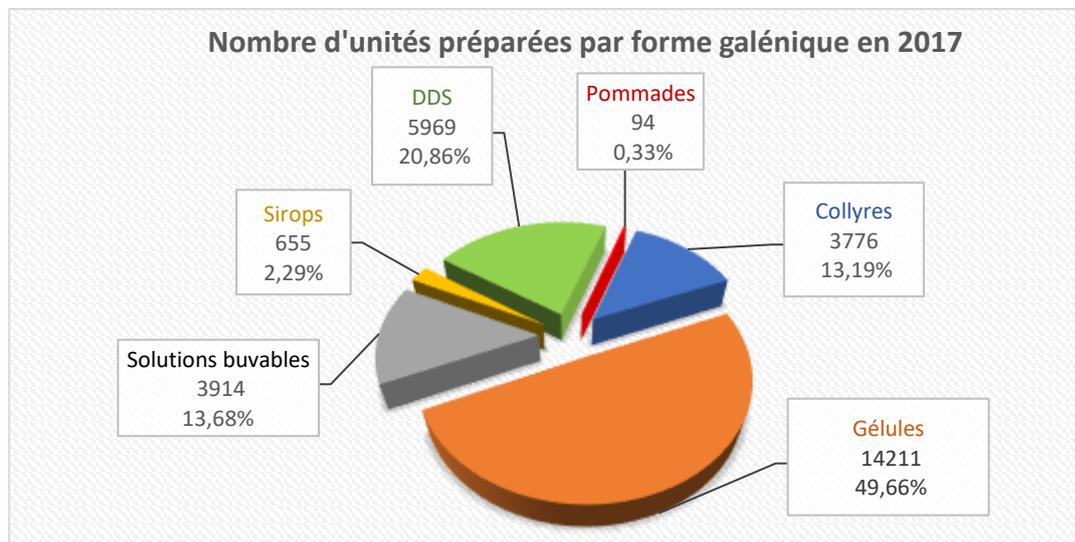


Figure 4 : Proportions d'unités préparées en 2017 par type de préparation

L'ensemble des données a été récupéré à partir des ordonnanciers de fabrication et de dispensation du préparatoire de Sainte-Marguerite ainsi que des documents de traçabilité des fabrications des lots concernés.

2. Activité du préparatoire entre 2014 et 2017

Depuis le début du transfert des préparations hospitalières en 2014, le travail du préparatoire de Sud a considérablement augmenté afin de répondre aux besoins des services et d'adapter les productions aux consommations réelles.

La figure 5 montre l'évolution constante de l'activité entre 2014 et 2017. En quatre ans, celle-ci a ainsi été multipliée par six.

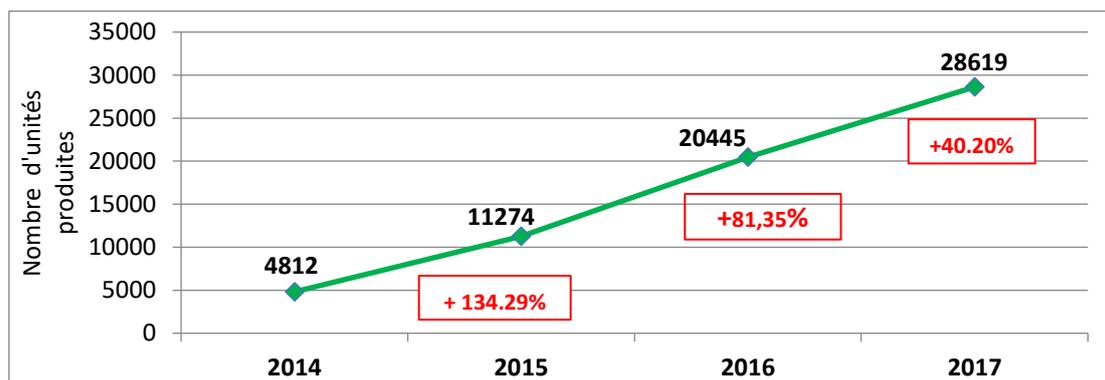


Figure 5 : Évolution de l'activité du préparatoire entre 2014 et 2017

En analysant l'évolution trimestrielle de l'activité de préparation, on constate une relative stabilisation de la production à partir de fin 2016, soit la période où la plupart des préparations hospitalières, réalisées jusqu'alors sur plusieurs sites, ont été récupérées par Sainte-Marguerite (figure 6).

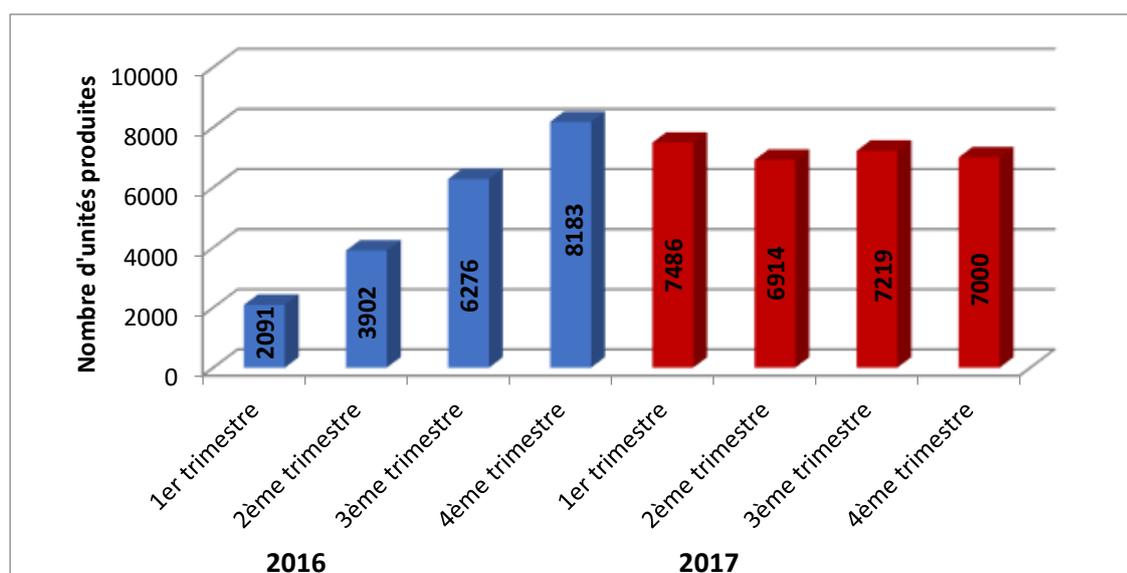


Figure 6 : Évolution de l'activité du préparatoire en 2016-2017

Le développement des préparations hospitalières explique la hausse de production constatée depuis 2014. Pour preuve, en 2017, ces préparations équivalent à 82,33 % du total d'unités fabriquées contre 17,67 % pour les préparations magistrales. En 2014, ces proportions étaient inversées : 78,78 % de préparations magistrales contre 21,22 % de préparations hospitalières. (figure 7)

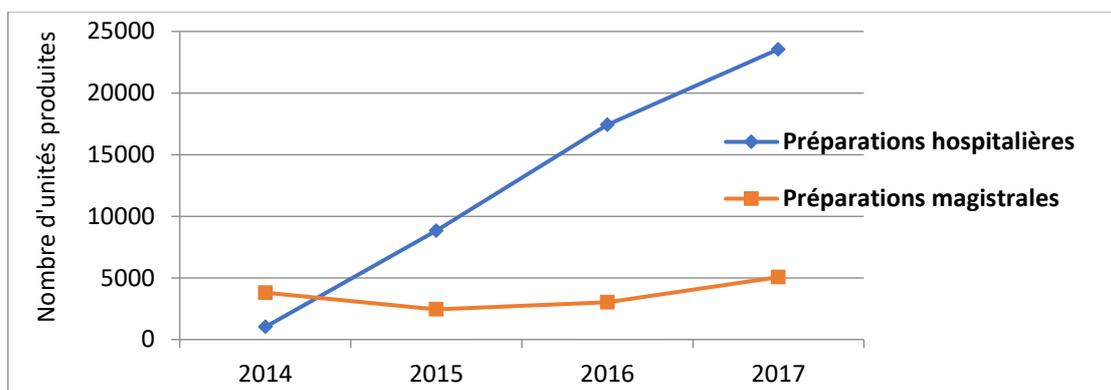


Figure 7 : Évolution comparative des productions de préparations magistrales et hospitalières entre 2014 et 2017

En regardant de plus près l'activité des préparations magistrales (figure 8), la production a présenté une légère baisse entre 2014 et 2016 avant de repartir à la hausse en 2017. Cette diminution d'unités produites s'explique notamment par l'inscription au livret thérapeutique de l'APHM de spécialités pouvant se substituer à certaines préparations : préparations cutanées, gélules de chlorure de sodium. En 2017, de nouveaux besoins sont apparus avec un nombre croissant de prescriptions de certaines formulations (gélules de mélatonine, de nicardipine, d'amiodarone...) pour lesquelles des études de faisabilité et de stabilité sont en cours en vue de les faire passer en préparations hospitalières et faciliter la mise à disposition rapide de ces préparations.

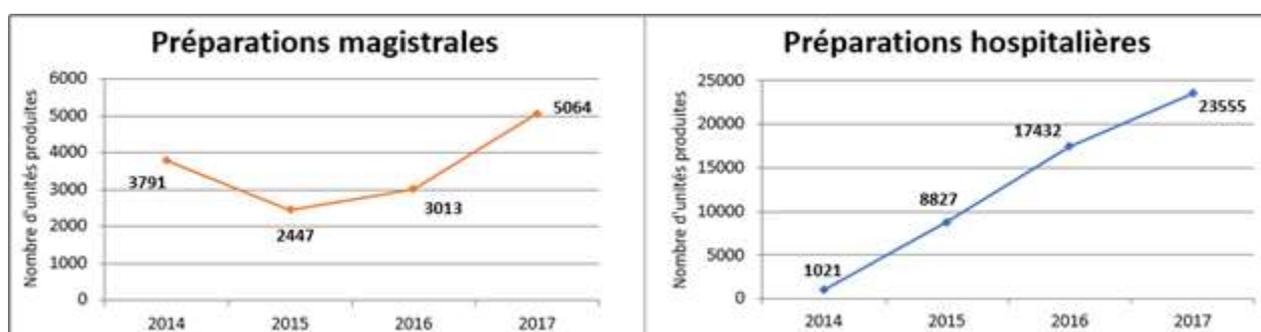


Figure 8 : Évolution du nombre d'unités produites en préparations magistrales et hospitalières

L'activité liée aux préparations hospitalières suit, elle, une pente ascendante depuis 2014. Au départ, seuls des lots de collyres étaient produits. L'augmentation progressive du nombre de molécules préparées coïncide avec la courbe croissante d'unités fabriquées.

	2014	2015	2016	2017
Collyres	1021	2244	3108	3776
Gélules	0	4364	10000	9241
DDS	0	1264	3039	5969
Solutions buvables	0	895	900	3914
Suspensions buvables	0	60	385	655
Total	1021	8827	17432	23555

Tableau VII : Nombre d'unités produites par type de préparation hospitalière entre 2014 et 2017

Quel que soit le type de préparation hospitalière, la production n'a cessé de progresser entre 2014 et 2017 (tableau VII). Seules les gélules, qui ont d'abord pris une envolée considérable en 2016, atteignant les 10 000 unités fabriquées par an, ont connu une légère baisse de fabrication en 2017 en raison de l'arrêt de production des gélules de morphine pédiatrique.

Pour pallier et se substituer à ces gélules, les prescripteurs ont préféré les formulations de solutions buvables de morphine, ce qui explique la forte augmentation de production des solutions buvables en 2017 (+77 %) par rapport à 2016 alors qu'elle était restée stable entre 2015 et 2016. En 2017, elles ont ainsi légèrement surpassé les productions de collyres : 3 914 flacons de solutions contre 3 776 de flacons de collyre.

Les préparations de DDS ont connu une progression constante en raison de l'augmentation des besoins d'une part mais aussi du rajout de préparations hospitalières de gels buccaux de DDS fin 2016 en plus de la seule solution préparée auparavant. Ces préparations constituent ainsi en 2017 le deuxième total d'unités produites (figure 9). Enfin les préparations de suspensions buvables représentent depuis 2015 une production somme toute modeste au vu du volume global d'unités produites mais malgré tout en constante évolution : plus 84 % entre 2015 et 2016, plus 41 % entre 2016 et 2017.

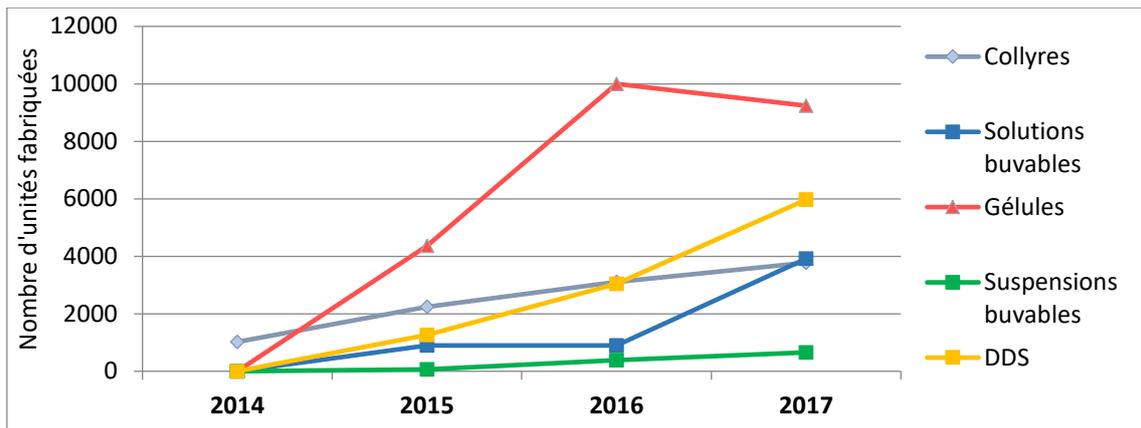


Figure 9 : Évolution de l'activité par type de préparation hospitalière

Les préparations hospitalières de gélules constituent donc l'activité principale de préparation du site devant celle des DDS qui représentent tout-de-même un quart des fabrications.

La part des collyres a tendance à diminuer au fil des ajouts de préparations (figure 10) puisque les consommations restent relativement stables pour le moment.

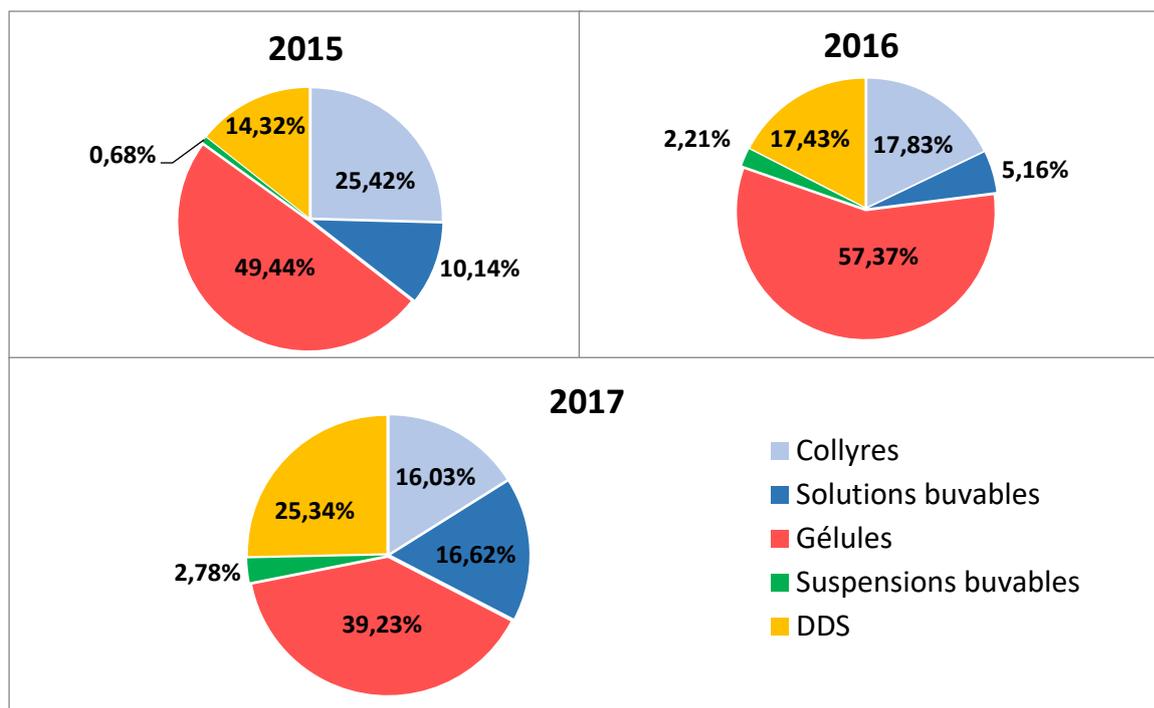


Figure 10 : Proportions annuelles d'unités fabriquées par types de préparations hospitalières

La plupart des préparations stériles, qui regroupent l'ensemble des collyres et des solutions buvables, représente, en 2017, environ un tiers (32,65 %) des préparations hospitalières (figure 11), soit un total encore inférieur à celui des seules gélules (39,23 %). En revanche,

elles nécessitent un temps de préparation et un matériel plus conséquent que celui des gélules, dont la production de lots est plus simple à mettre en œuvre.

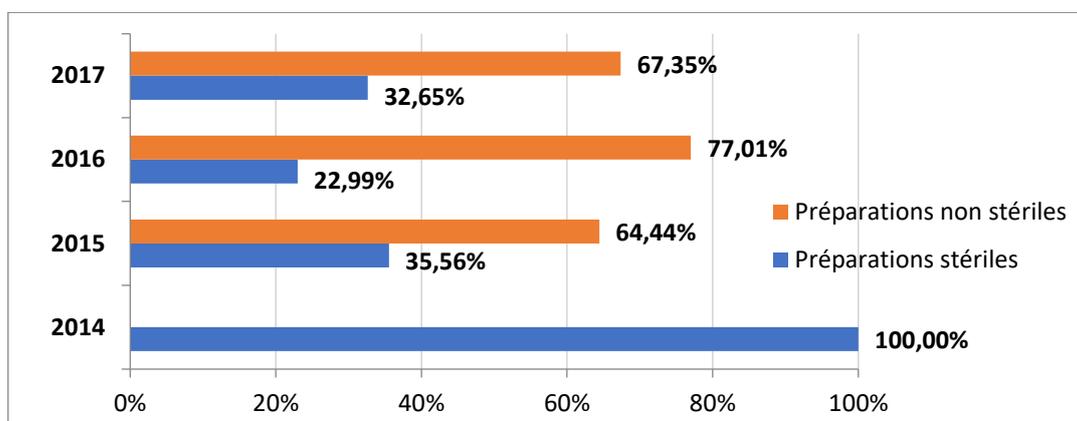


Figure 11 : Rapports annuels entre le nombre de préparations stériles et non-stériles

3. Préparations hospitalières de collyres

La fabrication de lots de collyres a débuté dès 2014. Au départ, seules trois molécules étaient fabriquées. La gamme s’est ensuite peu à peu étendue et propose aujourd’hui sept formules aux prescripteurs (figure 12).

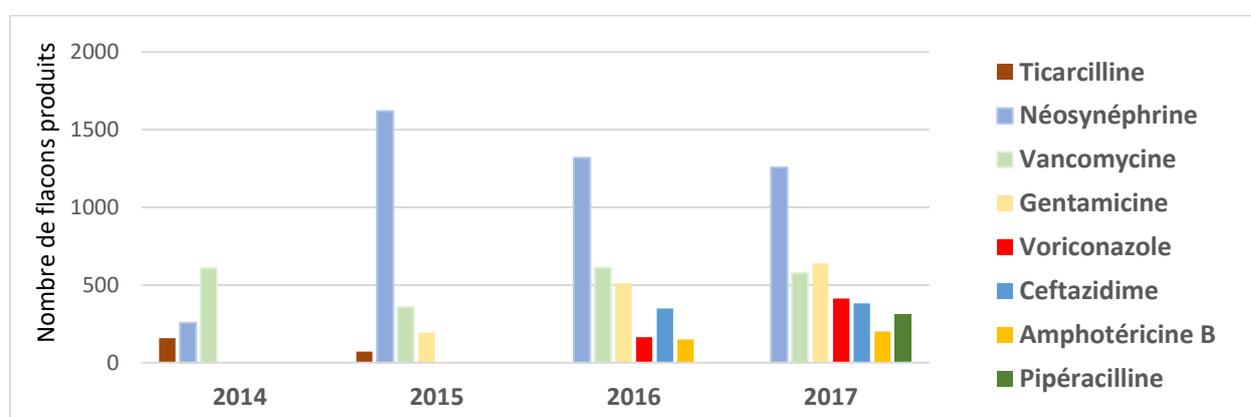


Figure 12 : Évolution du nombre de collyres fabriqués entre 2014 et 2017

Les fabrications ont donc évolué de manière spectaculaire au départ avec la diversification des molécules (figure 13).

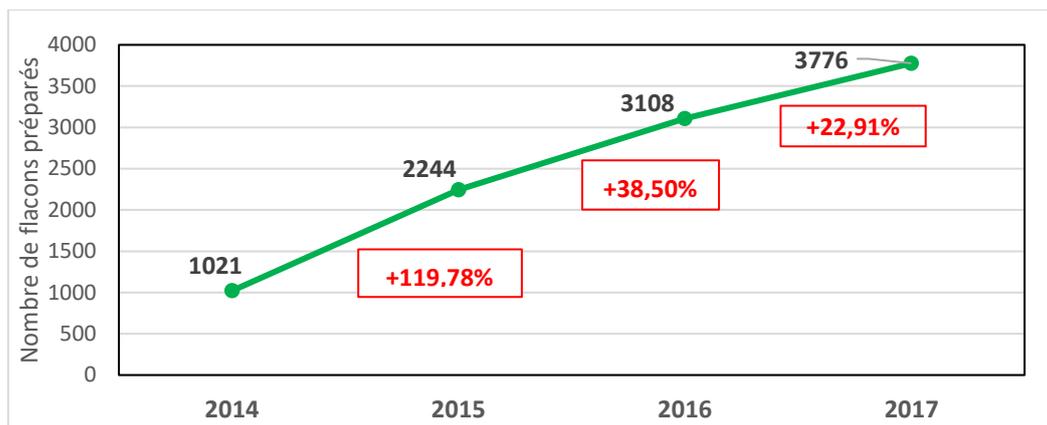


Figure 13 : Évolution du nombre total de flacons de collyres fabriqués entre 2014 et 2017

La progression a ensuite ralenti quelque peu avec l'adaptation des productions aux besoins et la rationalisation de la gestion des stocks.

	2014	2015	2016	2017
Néosynéphrine	256	1620	1320	1257
Vancomycine	608	360	612	577
Gentamicine	0	192	512	639
Voriconazole	0	0	164	412
Ceftazidime	0	0	350	381
Amphotéricine B	0	0	150	200
Pipéracilline	0	0	0	310
Ticarcilline	157	72	0	0
Total	1021	2244	3108	3776

Tableau VIII : Nombre de flacons produits par collyre entre 2014 et 2017

En détaillant la production par molécule (tableau VIII), on constate la part importante en unités de production de la néosynéphrine, seul collyre non fortifié et non anti-infectieux réalisé. Entre 2014 et 2017, elle a constitué plus de 40 % (43,88 %) des productions. Suivent ensuite la Vancomycine puis la Gentamicine, avec respectivement 21,25 % et 13,23 % des unités produites, et qui ont été les premiers traitements renforcés d'urgence ophtalmique à être proposés aux services.

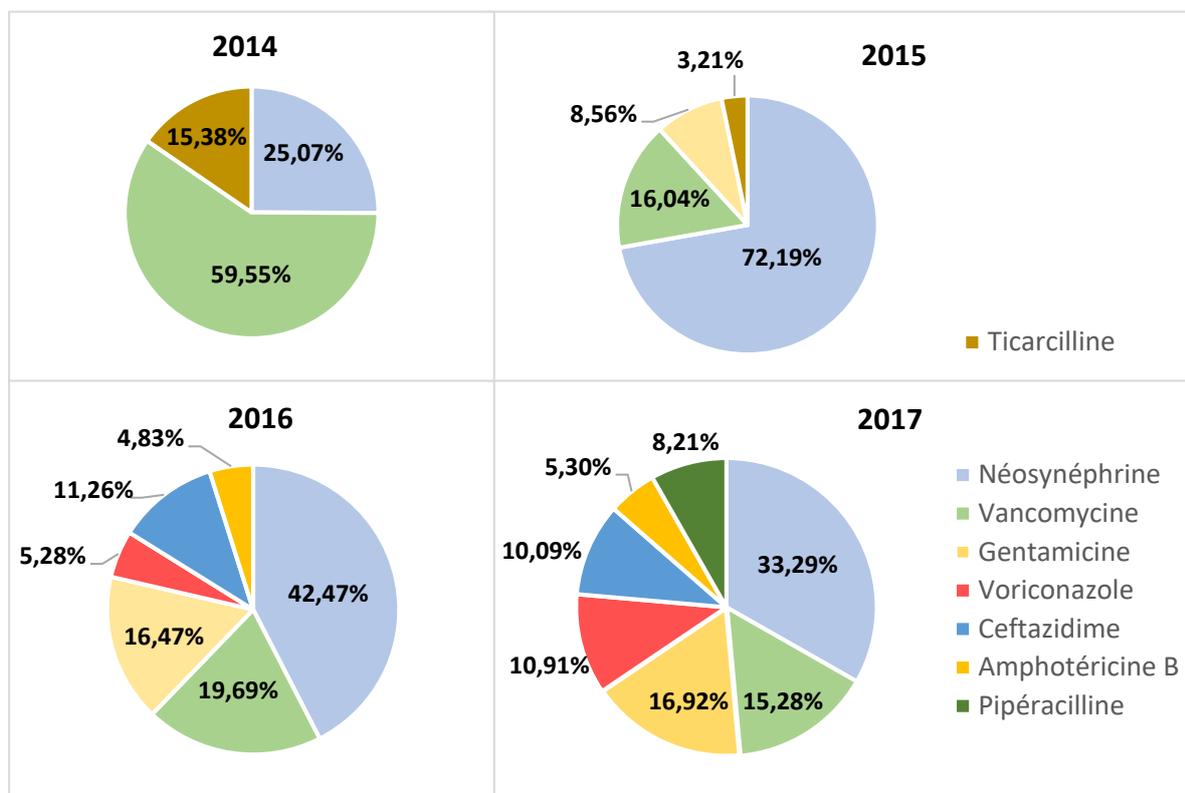


Figure 14 : Proportions des différents collyres fabriqués entre 2014 et 2017

L'évolution des productions par molécule permet de dégager les tendances en matière de prescription au fil du temps et l'adaptation des productions (tableau IX)

	2014	2015	2016	2017
Néosynéphrine		+532,81%	-18,52%	-4,77%
Vancomycine		-40,79%	+70,00%	-5,72%
Gentamicine			+166,67%	+24,80%
Voriconazole				+151,22%
Ceftazidime				+8,86%
Amphotéricine B				+33,33%
Pipéracilline				
Ticarcilline		-54,14 %	-100,00%	

Tableau IX : Évolutions annuelles des productions par collyre

L'activité sur la période 2016-2017 reflète le mieux les tendances en matière de production et de consommation de collyres au vu de l'étendue des préparations à disposition sur ces deux années. Elle sera donc plus particulièrement détaillée dans la suite de ce travail (cf partie 3) et

servira de référence afin de relier les coûts de fabrication aux productions et aux consommations.

4. Préparations en gardes

Depuis novembre 2016, pour soulager l'activité en garde de l'interne de la PUI de la Timone, la pharmacie de Sainte-Marguerite assure la fabrication des préparations demandées ponctuellement, en urgence, en dehors des heures d'ouvertures de la pharmacie de la Timone. Ces préparations magistrales contribuent à augmenter l'activité de préparation du site.

De novembre 2016 à fin 2017, 90 préparations ont ainsi été réalisées pour le compte de la Timone, ce qui correspond à 1 169 unités produites.

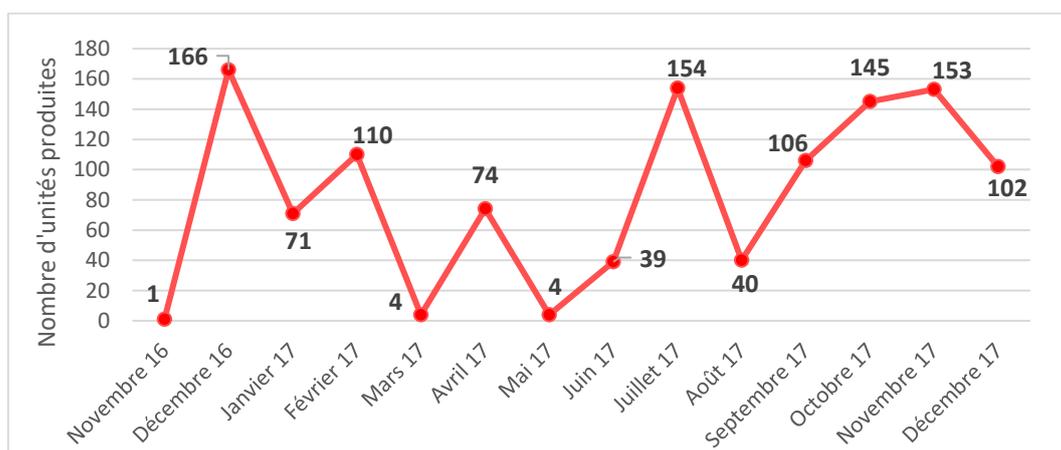


Figure 15 : Nombre d'unités produites mensuellement en garde

L'activité par mois est relativement aléatoire en termes de nombre de préparations réalisées comme d'unités produites (figures 15 et 16), bien que le deuxième semestre 2017 semble indiquer une tendance à l'augmentation des demandes avec une moyenne de 7,67 préparations par mois pour le deuxième semestre 2017 contre 6,17 pour le premier. La chute d'activité en août s'explique notamment par la période estivale de congés durant laquelle certains services ferment ou réduisent leur activité.

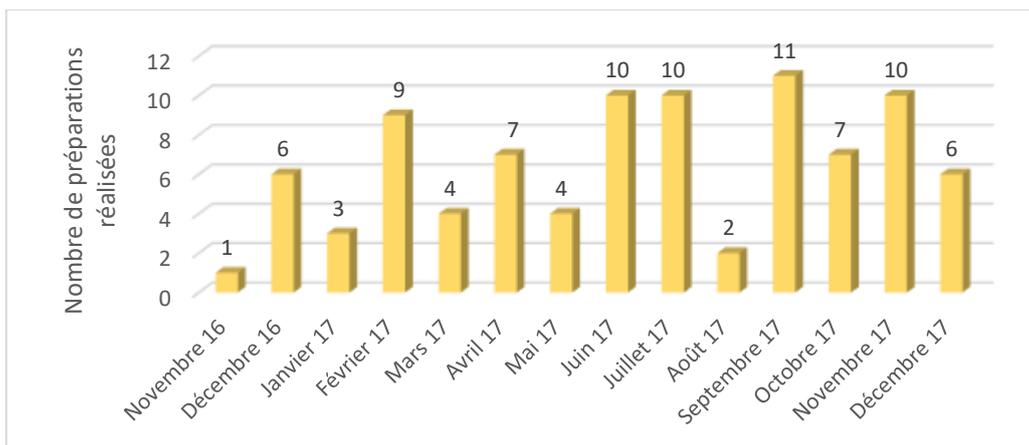


Figure 16 : Nombre de préparations réalisées mensuellement en garde

Au regard des prescriptions reçues, deux types de préparations dominent : les gélules qui représentent 50 % des demandes suivies des prescriptions de solutions buvables (42,22 %). Ce type de demandes de préparations émane très majoritairement des services de pédiatrie qui doivent ajuster leurs traitements à la clinique de leurs patients et sont confrontés au manque de spécialités adaptées actuellement au marché.

Du fait de la mise en place relativement récente de ce système de prise en charge des préparations en garde par la pharmacie de Sainte-Marguerite, il est encore difficile d'anticiper les productions afin de par exemple, optimiser les quantités de matières premières à prévoir et limiter les péremptions des excipients notamment. Les données actuelles montrent en effet une grande hétérogénéité des préparations selon les mois (figure 17).

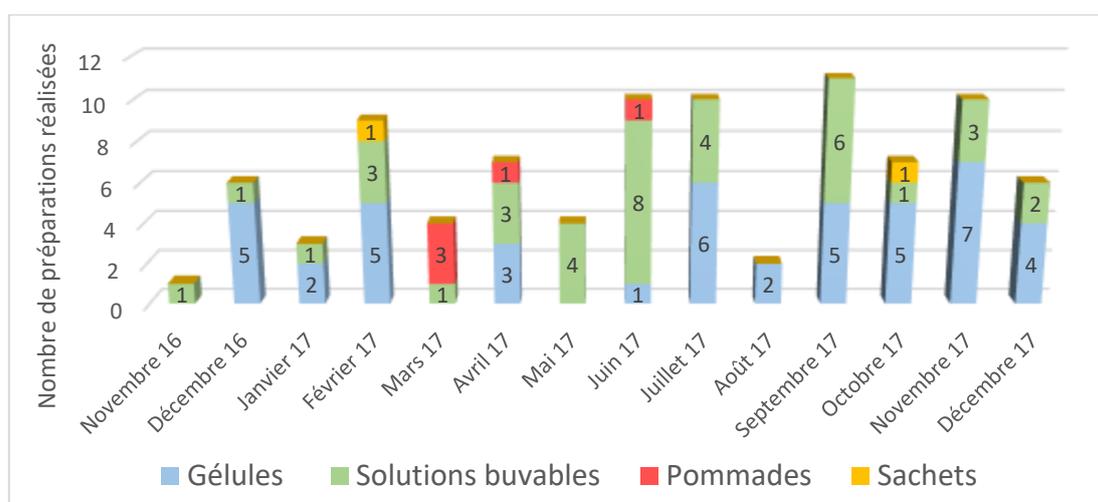


Figure 17 : Évolution du nombre de préparations réalisées en garde par forme galénique

Le circuit actuel de préparation de la pharmacie de Sainte-Marguerite permet d'assurer une production de collyres suffisante pour approvisionner l'ensemble des services de l'APHM ainsi que les patients en rétrocession.

La mise en œuvre de ces préparations du fait du niveau de qualité exigé pour de telles productions engendre cependant un coût conséquent qu'il est important de chiffrer au plus juste afin d'optimiser les rendements et de limiter les pertes.

PARTIE 2 : ESTIMATION DU COÛT DE FABRICATION DES PRÉPARATIONS HOSPITALIÈRES DE COLLYRES

Le contexte économique actuel des établissements de santé a renforcé la nécessité pour chaque établissement de connaître le coût de l'ensemble des activités qu'il génère. La comptabilité analytique hospitalière a ainsi pris une importance considérable avec notamment l'organisation des pôles d'activité au sein des hôpitaux et la mise en place de la tarification à l'activité (T2A). L'obligation de tenir une comptabilité analytique pour la totalité des activités d'un établissement ou service de santé est d'ailleurs désormais intégrée au CSP (54).

Aussi, en ce qui concerne le secteur de la pharmacotechnie, un établissement doit être en mesure de justifier ses coûts de production notamment pour la fabrication de lots de préparations hospitalières.

I. Méthode d'évaluation des coûts d'une activité

L'estimation des coûts d'une activité est un processus relativement complexe, ayant pour but d'approcher au mieux le coût réel. De nombreuses données sont en effet relativement difficiles à obtenir car elles se rattachent, non pas à un produit ou service unique, mais à un ensemble.

Dans le cadre de l'estimation du coût de fabrication de nos préparations hospitalières de collyres, l'enjeu est de parvenir à un tarif qui reflète l'ensemble des sommes engagées par la pharmacie pour réaliser des préparations de qualité. Une bonne connaissance des coûts est un préalable primordial à tout projet de facturation de ces prestations, notamment en vue d'éventuels contrats de sous-traitance. Il s'agit donc d'éviter d'afficher un montant surévalué qui pourrait inciter davantage de réticences à s'engager avec l'APHM afin de se procurer les préparations proposées. Au contraire, une somme en deçà des frais réels pour le prestataire conduirait à un travail à perte qui contribuerait à freiner de nouveaux investissements afin d'améliorer le circuit de préparation.

Une analyse des coûts efficace repose donc sur une démarche rigoureuse et structurée, permettant d'englober l'ensemble des dépenses liées à l'activité de réalisation de lots de collyres dans notre cas (55). En comptabilité analytique, la méthode des coûts complets est l'une des plus utilisées. Elle repose sur la distinction entre les charges directes et indirectes en tenant compte de toutes les dépenses supportées par établissement (56).

A. Inventaire des charges à incorporer dans le calcul des coûts

Dans un premier temps, il convient de lister l'ensemble des charges prévisibles en vue de la réalisation d'une préparation stérile de collyres.

Une charge se définit comme une consommation en ressource par une entreprise afin de produire quelque chose ou d'offrir un service. Le coût d'un produit ou d'un service correspond à la valeur de l'ensemble des charges mobilisées pour leur réalisation.

Selon les buts recherchés et les montants en jeu lors d'une étude de coût, certaines charges, qui ne représenteraient qu'une part infime des dépenses totales ou qui ne sont pas exclusivement imputables à la prestation, peuvent être négligées et donc omises du calcul du coût final.

B. Identification des charges directes

Les charges directes correspondent à l'ensemble des ressources consacrées à la réalisation d'une seule et unique prestation. Elles peuvent être affectées directement et sans ambiguïté à cette prestation grâce à un moyen de mesure concret.

Typiquement, il s'agit des :

- Dépenses de personnel :

L'ensemble des dépenses relatives à l'emploi de salariés pour la réalisation de la prestation est pris en compte, à savoir, le salaire brut du salarié, auquel peuvent s'ajouter le cas échéant, les avantages salariaux, les intéressements et participations, les avantages en nature....

- Dépenses sur facture :

Il s'agit de toutes les dépenses de produits et équipements nécessaires à la réalisation de la prestation et pouvant être objectivées directement par une facture ou un marché : matières premières, dispositifs médicaux, consommables...

C. Identification des charges indirectes

Les charges indirectes regroupent les ressources dont l'utilisation n'est pas uniquement réservée à l'activité dont on cherche à déterminer le coût. Elles posent souvent un problème de répartition entre les différentes activités auxquelles elles incombent puisqu'elles ne peuvent pas être reliées entièrement à une seule. Parmi ces charges, seules sont retenues celles dont la valeur est pertinente et chiffrable.

Sous ce type de charges, on retrouve notamment les :

- Dépenses de personnel indirectes : cotisations sociales et patronales, frais de transport, frais de formation professionnelle....

- Coûts liés au matériel réutilisable :

Le coût d'achat d'un équipement correspond à un investissement brut. Étant donné que les installations de pharmacotechnie (isolateurs, hottes) et les appareils de laboratoire ne servent pas à une utilisation unique, ce montant ne peut être imputé dans sa totalité à la réalisation d'une seule préparation. Leur coût initial doit ainsi être étalé sur leur durée de vie ou d'utilisation. On parle alors de durée d'amortissement.

Le coût d'amortissement de l'appareil est donc, en pratique, obtenu en divisant la valeur de départ du produit par sa durée d'amortissement en années puis par le nombre d'analyses effectuées sur cet équipement sur un an.

- Dépenses de fonctionnement : dépenses énergétiques (eau, électricité, chauffage), maintenances des équipements, contrôles environnementaux, gestion des déchets...

- Dépenses de gestion et de structure : loyer des locaux utilisés, assurances, taxes, part des services supports...

D. Documentation et calcul du coût total

Le détail du calcul du coût du produit doit pouvoir être tracé en indiquant la nature des dépenses incorporées à ce coût et la provenance des chiffres recueillis. Le coût total de la prestation est ensuite obtenu en additionnant les coûts directs aux coûts indirects.

II. Application au coût de fabrication de lots de collyres

L'évaluation du coût de production d'un flacon de collyre réalisé à la pharmacie de Sainte-Marguerite repose sur l'estimation des coûts relatifs à l'ensemble du circuit de réalisation d'une préparation hospitalière stérile jusqu'à sa dispensation. On recense donc l'ensemble des ressources nécessaires à chaque processus :

- Fabrication dans des conditions aseptiques
- Contrôles de qualité
- Préparation des commandes et livraison des flacons dispensés

L'identification de ces ressources s'appuie sur l'ensemble des procédures internes à la pharmacie de Sainte-Marguerite et aux laboratoires de contrôles afin de calculer des coûts qui reflètent au mieux les pratiques.

A. Coûts directs

1. Dépenses de personnel

Le calcul du coût moyen d'un salarié est estimé par rapport à son salaire brut et pour une ancienneté médiane sur la grille salariale de sa catégorie socio-professionnelle. En plus du salaire brut, il convient d'ajouter les charges sociales et patronales également reversées par l'employeur pour chacun de ses salariés et dont le montant s'élève à 64 % du salaire brut.

Ces charges sont certes classées comme indirectes mais, afin de simplifier les démarches de calcul, le coût salarial total sera considéré en une seule fois. Par ailleurs, les indemnités et primes dont peuvent bénéficier certains salariés ne sont ici pas prises en compte en raison de la grande disparité des catégories professionnelles intervenant dans le circuit des préparations hospitalières.

D'après les dernières grilles indiciaires hospitalières en vigueur (57), et en prenant pour base la durée légale de travail hebdomadaire de 35 heures (soit 1 820 heures par an), on détermine un coût horaire pour chaque salarié. Le tableau X présente les coûts obtenus pour les besoins de notre étude.

Grade	Rôles principaux	Salaire brut annuel + charges	Coût horaire
Externe en pharmacie	Aide aux manipulations	4 947,55 €	2,72 €
Interne en pharmacie (hors majorations)	Manipulations Gestion des commandes et des stocks	42 071,90 €	23,12 €
Pharmacien	Libération des préparations	88 690,68 €	48,73 €
PPH classe normale	Manipulations	39 470,60 €	21,69 €
Technicien de labo	Contrôles qualité	39 470,60 €	21,69 €
Agent d'entretien qualifié	Nettoyage pièce stérile	30 340,66 €	16,67 €
Coursier	Livraisons	32 277,36 €	17,73 €

Tableau X : Coûts horaires des différents corps de métier impliqués dans le circuit des préparations de collyres

Les dépenses de personnel sont fonction du temps de travail effectif des salariés pour mener à bien les activités prévues. Le temps imparti pour l'exécution de chacune des étapes est estimé approximativement, en tentant de prendre en compte l'ensemble des opérations nécessaires à la bonne réalisation de la tâche.

2. Dépenses matérielles

On regroupe ici l'ensemble des consommables et fournitures contribuant exclusivement à la réalisation des préparations concernées. Leurs prix correspondent à ceux renseignés sur l'application de gestion des demandes de produit disponible sur l'intranet de l'APHM. Ils ont été établis sur la base des procédures d'appels d'offres et des marchés négociés, pour l'année 2017 par l'APHM et sont considérés toutes charges comprises (TTC).

➤ Matières premières :

Pour la réalisation de chacun des collyres, les principes actifs utilisés proviennent de spécialités pharmaceutiques au marché, présentées en flacons ou en ampoules, et dont le prix unitaire, négocié une fois par an, figure dans le tableau XI.

Produit	Forme	Laboratoire	Présentation	Prix unitaire TTC en 2017
Vancomycine 1g	Injectable	Sandoz	Flacon	1,86 €
Gentamicine 160mg/2mL	Injectable	Panpharma	Ampoule	2,20 €
Fortum 1g	Injectable	Mylan	Flacon	0,87 €
Vfend 200mg	Injectable	Pfizer	Flacon	13,20 €
Néosynéphrine 10 % 5mL	Collyre	CSP	Flacon	1,64 €
Amphotéricine B 50mg	Injectable	Bristol-Myers	Flacon	7,15 €
Pipéracilline 1g	Injectable	Panpharma	Flacon	4,22 €

Tableau XI : Prix négociés 2017 des spécialités utilisées dans la préparation des collyres

Ces prix sont susceptibles de varier d'une année sur l'autre. Par exemple, pour l'année 2018, le prix renégocié des ampoules de Gentamicine a considérablement augmenté, passant à 9,09€ l'unité, et impactant de fait fortement le coût de fabrication. Les montants calculés doivent donc régulièrement être remis à jour.

Les spécialités entamées ne sont pas réutilisées après ouverture. Leur facturation s'effectue donc à l'unité selon la quantité nécessaire pour le lot préparé.

Les pertes relatives à l'éventuelle péremption de ces produits ne sont pas considérées dans le cadre de cette étude, étant donné que leur usage n'est pas exclusivement réservé à la préparation des collyres (besoins des services).

➤ Consommables :

Parmi ces produits, on prendra notamment en compte le matériel et les dispositifs médicaux à usage unique utilisés au cours de la préparation. Les articles nécessaires à l'habillage des manipulateurs sont également considérés. Les montants liés à ces produits sont calculés à l'unité près, à l'exception des articles en conditionnements multiples, en particulier les flacons de conditionnement des collyres qui se présentent sous la forme de sachets stériles de 12 flacons. Ils sont alors décomptés au sachet et non au flacon près puisque les flacons vides restants à la fin d'une préparation ne peuvent être réutilisés ultérieurement en raison de la

rupture de stérilité de leur emballage. Par ailleurs, les articles dont le prix à l'unité est inférieur à 0,01 cents, tels que les sachets à fermeture zip pour le transport des collyres, sont négligés par rapport au coût total calculé.

3. Frais de transport

Afin de chiffrer les coûts liés au transport des collyres aussi bien lors de leur envoi vers les laboratoires du SCQIP et d'hygiène à l'occasion des contrôles de qualité, qu'au moment des commandes des différents sites, plusieurs pôles de dépenses sont à envisager.

Tout d'abord, le coût d'amortissement des véhicules utilisés pour ces trajets est à prendre en compte. Toutefois, ces véhicules ne sont pas réservés aux transports de préparations ni même à la pharmacie mais servent à des courses de natures différentes et de longueurs extrêmement variables pour le compte de l'APHM entière. La charge devient donc indirecte pour notre calcul et est surtout particulièrement difficile à déterminer avec précision. Elle est donc abandonnée.

Le coût lié au transport se contentera donc d'inclure le prix de revient du véhicule en fonction du kilométrage parcouru pour le seul trajet des collyres, depuis la pharmacie de Sainte-Marguerite jusqu'au site de destination, la consommation d'essence qui en découle ainsi que la charge en personnel liée au temps dédié à la course par le coursier.

Le modèle de véhicule utilisé par l'APHM nous conduit ainsi à un coût de revient de 0,021 € par kilomètre. Pour une consommation moyenne, en parcours urbain, de 6,50 litres pour 100 km et un prix de l'essence à 1,50 € par litre en moyenne sur une année, on fixe trois sommes dédiées au transport des collyres selon le site destinataire (tableau XII).

	Nord	Conception / Rétrocession	Timone
Distance à parcourir *	18,7 km	4,1 km	4,9 km
Coût d'entretien du véhicule	0,39 €	0,09 €	0,10 €
Coût de l'essence	1,82 €	0,40 €	0,48 €
Coût de personnel	8,87 €	3,55 €	4,43 €
Total	11,08 €	4,03 €	5,01 €

* La longueur et la durée des trajets ont été déterminées à l'aide de l'application Google Map® selon le parcours le plus direct possible.

Tableau XII : Coût des trajets entre Sainte-Marguerite et les différents sites de l'APHM

B. Coûts indirects

1. Amortissement des équipements

Selon le type d'équipement utilisé, les durées d'amortissement généralement retenues diffèrent. Une installation telle qu'une hotte à flux laminaire est ainsi amortie sur 10 ans tandis que cette durée est plutôt abaissée à 5 ans pour la plupart des appareils de laboratoires : chaîne d'HPLC, pH-mètre, osmomètre... Des infrastructures plus lourdes comme la construction d'une centrale de traitement d'air reliée aux ZAC ou d'une chambre froide pour la conservation des préparations, relèvent d'une durée d'amortissement de 15 ans.

Le congélateur acquis par la PUI et exclusivement dédié au stockage des préparations de collyres est également inclus dans notre calcul. Son coût d'amortissement est étalé sur 10 ans.

Le stockage des collyres monopolise une partie de la chambre froide de la PUI : conservation des collyres de néosynéphrine et des flacons de collyres dont la péremption congélateur est dépassée. En moyenne, les flacons de l'ensemble des collyres sont placés dans la chambre froide au maximum un mois pour les flacons non consommés.

La chambre froide n'est pas réservée exclusivement au stockage des préparations de collyres. Il est donc peu évident d'attribuer un coût précis à ce temps de stockage en partant du coût initial d'installation de la chambre froide. En prenant pour référence la méthode ABC de gestion des coûts, souvent utilisée pour la détermination des coûts d'une activité en milieu hospitalier, les frais liés à l'espace de stockage d'un produit sont estimés à 2 % par mois de stockage (58). On incrémente donc les coûts de fabrication de chaque collyre de 2 % afin de représenter la part des frais liés à l'utilisation de la chambre froide.

D'autres équipements comme le matériel informatique, bien que nécessaire pour la gestion des préparations (enregistrement, étiquetage, gestion des stocks), servent également, et souvent simultanément, à d'autres tâches au sein de la pharmacie. La part des coûts d'amortissement et de maintenance rapportés à la seule activité de préparation des collyres est donc difficile à valoriser avec précision et est exclue des charges considérées.

2. Frais de fonctionnement

➤ Dépenses énergétiques :

La consommation d'eau est négligeable au cours de la préparation des collyres car limitée au lavage des mains des utilisateurs. En revanche, les consommations en électricité sont bien plus conséquentes en rapport notamment avec le fonctionnement de la centrale de traitement d'air et de la hotte à flux laminaire. La centrale alimente l'ensemble de l'hôpital ; ses frais électriques sont donc répartis sur un grand nombre d'activité. La somme consacrée à l'alimentation de la pièce de fabrication des collyres, de dimensions finalement modestes (21m³) au regard des blocs opératoires en particulier, est donc délicate à établir en l'absence de compteurs individuels pour chaque pièce. Par conséquent on prendra en compte uniquement les consommations liées à l'utilisation de la hotte en se basant sur les estimations de consommations énergétiques indiquées par son fournisseur.

Le modèle de hotte utilisée pour les préparations de collyres est équipé d'un moteur permettant de réaliser des économies considérables sur le plan énergétique. Ainsi, selon le fournisseur, pour une utilisation de 5 000 heures par an de la hotte, son coût total de fonctionnement sera de 2 000 € (59).

En 2017, 68 préparations de collyres ont été réalisées sous hotte avec une durée moyenne de 2,5 heures par préparation, soit environ 170 heures au total. Sur la base des données du fournisseur, le fonctionnement de la hotte a donc coûté 68 €, soit 1,00 € par préparation.

Le congélateur de stockage des collyres consomme lui 211 kWh par an. Le prix au kWh des grandes entreprises comme l'APHM est d'environ 0,08 €. A l'année, le coût énergétique du congélateur est donc de 14,77 € et donc de 0,21 € par préparation.

Les coûts relatifs aux consommations en énergie liées à l'utilisation des locaux (lumière, ordinateurs) n'ont pas pu être déterminés.

➤ Frais de maintenance des équipements :

L'entretien annuel des équipements nécessaires aux préparations stériles de collyres est indispensable pour garantir leurs performances mais engage également des frais supplémentaires. Là encore, on ne retiendra que les charges liées à la maintenance de la hotte à flux laminaire. Les frais de maintenance relatifs aux autres équipements restent difficiles à ventiler entre les différents usages de ces appareils.

On distingue généralement des frais de maintenance préventive et curative. Les premiers sont effectués par la société Eolia au cours des requalifications de la salle propre réalisées deux fois par an. Les coûts de maintenance curatives, réalisées par le service du biomédical de l'APHM, sont en revanche difficilement prévisibles. Ils sont liés aux aléas du matériel, très fluctuants d'une année sur l'autre.

Généralement, un montant annuel équivalent à 10 % du prix d'achat de l'équipement est souvent retenu pour englober l'ensemble des prestations de maintenance. Après consultation du service du biomédical, nous sélectionnerons également cette valeur qui reflète assez justement nos coûts annuels engagés et qui s'élève donc à 1 118 €.

➤ Contrôles environnementaux :

Comme mentionné précédemment, la société Eolia revalide les performances de la hotte et de la salle propre tous les six mois. Ces services sont compris dans les coûts de maintenance.

Les contrôles microbiologiques des locaux et installations sont, eux, initiés par le CLIN. La facturation de la réalisation de ces contrôles est basée sur la tarification des actes de biologie médicale. La Nomenclature des Actes de Biologie Médicale (NABM) établit une liste des actes pris en charge par l'Assurance Maladie et associe chacun à une cotation désignée par une lettre-clé (B pour Biologie) et un coefficient. La valeur de cette lettre B est, depuis le 5 juillet 2002, de 0,27 € (60). Ainsi un acte coté B100 vaudra 27 €.

L'activité innovante de biologie et d'anatomo-pathologie réalisée notamment dans les Centres Hospitalo-Universitaires (CHU) est habituellement appelée activité « hors nomenclature » (HN). Ce caractère « hors nomenclature » signifie que l'assurance maladie n'a pas encore intégré ces actes dans la NABM. Elle leur a cependant attribué une cotation dont la valeur est déterminée de la même manière que pour les actes de la NABM.

Ainsi, pour chaque contrôle réalisé, le service d'hygiène facture ainsi des actes de biologie BHN en fonction de leur nature et au prorata de leur nombre (tableau XIII).

Nomenclature de l'acte biologique	Cotation BHN	Tarif à l'acte
F065 Acte de prélèvement d'un liquide	BHN 40	10,80 €
F013 Contrôles d'eau : dénombrement de la flore totale (hors Légionelles)	BHN 60	16,20 €
F048 Réalisation d'un prélèvement d'air par impaction	BHN 100	27,00 €
F008 Acte de prélèvement de surface par gélose « contact »	BHN 10	2,70 €
F010 Analyse d'un prélèvement d'air : dénombrement des bactéries	BHN 85	22,95 €
F011 Analyse d'un prélèvement d'air : dénombrement des champignons	BHN 80	21,60 €
F015 Analyse d'un prélèvement de surface : dénombrement de la flore totale	BHN 85	22,95 €

Tableau XIII : Coût des différents actes réalisés au cours des contrôles microbiologiques

Ces contrôles sont réalisés tous les trimestres. Ils comportent à chaque campagne un prélèvement d'air dans la pièce stérile et un sous la hotte à l'aide d'un bioimpacteur ainsi que cinq prélèvements de surface grâce à des géloses contacts : trois sous la hotte et deux au niveau des points critiques de la zone extérieure environnante. L'analyse de l'eau est effectuée deux fois par an seulement.

En additionnant les tarifs des actes correspondants à ces procédures, ces contrôles reviennent donc à 1 139,40 € à l'année.

➤ **Gestion des déchets**

La préparation de nos collyres n'occasionne aucune manipulation de substances dangereuses, nécessitant de suivre une filière de destruction particulière. Par rapport au volume de déchets générés quotidiennement par l'APHM, la part relative à ces préparations est insignifiante.

Les frais liés à la gestion des déchets des préparations de collyres s'arrêteront donc au coût direct des sachets et conteneurs DASRI (Déchets d'Activité de Soins à Risques) dédiés uniquement aux déchets occasionnés par ces préparations.

3. Frais de gestion et de structure

Ils intègrent notamment l'ensemble des frais liés au loyer des bâtiments, aux charges fiscales ainsi que les prestations des services supports (service informatique, gestion du personnel, cellule d'achat...)

Dans la littérature, la plupart des études de coût néglige ces charges souvent par manque d'accès ou de lisibilité des données. Lorsqu'ils sont renseignés, les chiffres retrouvés varient énormément (entre 10 % et 20 % des coûts calculés) et dépendent essentiellement de la structure concernée.

A l'échelle de l'APHM, pour couvrir la globalité de ces frais, la Direction des Affaires Financières retient une charge égale à 15,7 % du coût total d'une prestation (tableau XIV).

Structure concernée	Part
Direction des ressources humaines	1,9 %
Direction des affaires médicales	0,8 %
Bureaux des entrées / Soins externes	2,0 %
Service économique	1,4 %
Direction du système d'information et de l'organisation	3,2 %
Cellule d'achat (SCOP)	2,5 %
Bio-Médical	0,7 %
Structure (amortissements bâtiments, provisions, charges financières, impôts)	3,2 %
FRAIS DE STRUCTURE ANNUELS TOTAUX	15,7 %

Tableau XIV : Détail des frais de structure pour l'APHM

III. Estimation du coût des préparations hospitalières de collyres de l'APHM

Chaque étape du circuit des collyres depuis leur fabrication jusque leur dispensation a été traitée séparément.

A. Fabrication d'un lot de collyre

La réalisation des lots de collyres se fait exclusivement à la pharmacie de Sainte-Marguerite. Les frais engendrés sont donc corrélés au mode d'organisation et aux structures et moyens

présents sur le site. Certains frais sont communs à toutes les molécules fabriquées ; d'autres varient selon le type de collyre.

1. Procédé de fabrication

La préparation d'un lot de collyre induit trois types de dépenses directes : celle des spécialités utilisées dans la préparation, celle du matériel de préparation non réutilisable et des articles de conditionnement et enfin celle liée au temps de travail du personnel.

Le tableau XV présente le coût et la part de chacune de ces dépenses pour la réalisation d'un lot standard de chacun des collyres préparés.

Collyre	Nb de flacons par lot	Spécialités	Matériel et articles de conditionnement	Main d'œuvre	Total par lot	Par flacon
Vancomycine 50 mg/mL	72	34,02 €	47,71 €	82,55 €	164,28 €	2,28 €
Gentamicine 14 mg/mL	64	62,20 €	43,36 €	62,49 €	168,05 €	2,63 €
Ceftazidime 20 mg/mL	50	3,13 €	26,89 €	63,17 €	93,20 €	1,86 €
Voriconazole 10 mg/mL	48	158,98 €	29,90 €	63,17 €	252,06 €	5,25 €
Néosynéphrine 1,25%	100	8,75 €	45,53 €	75,41 €	129,69 €	1,30 €
Amphotéricine B 5 mg/mL	40	143,47 €	31,11 €	89,01 €	263,59 €	6,59 €
Pipéracilline 20 mg/mL	40	17,42 €	27,53 €	69,63 €	114,58 €	2,86 €

Tableau XV : Répartition des coûts de fabrication par collyre

Le temps de préparation estimé pour chaque série tient compte non seulement de la taille du lot préparé mais également des protocoles de préparation et notamment des étapes de reconstitution de flacons. Ainsi la durée de fabrication d'un lot d'Amphotéricine B est estimée à trois heures en raison de la dissolution particulièrement lente de la poudre de principe actif avec son soluté.

L'annexe 3 illustre en détail l'ensemble des éléments pris en compte dans le calcul des frais de fabrication d'un lot de collyres à partir de l'exemple du voriconazole.

2. Forfait habillage

La tenue nécessaire pour la réalisation d'un lot de collyres en conditions aseptiques est la même quelle que soit la préparation. Par conséquent, il a été établi un forfait commun s'élevant à 4,19 € couvrant la totalité des frais d'habillage des deux opérateurs pour chaque fabrication (tableau XVI).

Produit	Quantité	Prix TTC	Total par préparation
Casaque	2	1,43 €	2,86 €
Charlotte	2	0,01 €	0,03 €
Gant latex stérile non poudré	3 paires	0,38 €	1,13 €
Masque à élastique	2	0,03 €	0,06 €
Surchaussures	2 paires	0,03 €	0,11 €
Soit :			4,19 €

Tableau XVI : Détail du forfait habillage pour chaque préparation réalisée

3. Forfait nettoyage

Comme pour l'habillage, les processus de nettoyage, de désinfection du matériel et de gestion des déchets sont identiques pour toutes les préparations. Le forfait global de 5,65 €, détaillé dans le tableau XVII, s'additionne aux dépenses de fabrication. Il comprend également le coût relatif à l'utilisation de filtres à eau stériles abouchés au robinet du lavabo du sas menant à la pièce de préparation. Ce filtre est changé une fois par mois et son coût unitaire est donc réparti selon un nombre moyen de cinq préparations mensuelles réalisées dans la pièce.

Produit	Quantité	Prix unitaire	Total par préparation
Gant latex stérile non poudré	2 paires	0,38 €	0,76 €
Alcool modifié 70° 500 mL	100 mL	0,83 €	0,17 €
Désinfectant SurfSAFE® 750 mL	100 mL	2,34 €	0,23 €
Compresse non tissées stériles	10 sachets	0,05 €	0,50 €
Sac jaune DASRI 110 L	1	0,15 €	0,15 €
Collecteur DASRI 1,8 L	4 par an	1,88 €	0,13 €
Filtre robinet	1 par mois	18,60 €	3,72 €
Soit :			5,65 €

Tableau XVII : Détail du forfait nettoyage pour chaque préparation réalisée

4. Amortissement des équipements

La hotte à flux laminaire utilisée à la PUI de Sainte-Marguerite est un modèle ThermoScientific MSC Advantage® de longueur 1,5 m. D'après les données du fournisseur, son prix d'achat initial s'élève à 11 180 euros, amortissables sur 10 ans.

Cet équipement est cependant détenu depuis plus de 10 ans par la pharmacie et a donc été totalement amorti depuis. Le coût d'amortissement de la hotte est donc nul.

Quant au congélateur de marque Fagor® prévu pour le stockage des collyres, et acheté 449 € au départ, il contribue de 0,64 € aux dépenses de chaque lot préparé.

Les coûts de fabrication déterminés plus haut pour chaque molécule sont majorés de 2 % pour tenir compte des coûts de stockage qui reflètent notamment l'utilisation de la chambre froide.

5. Frais de fonctionnement

Type de dépense	Coût annuel	Coût par préparation
Dépenses énergétiques	70,22 €	1,03 €
Maintenance préventive de la hotte (société Eolia)	1118,00 €	16,44 €
Maintenance curative de la hotte (Biomédical)		
Contrôles environnementaux microbiologiques	1 139,40 €	16,76 €
TOTAL	2327,62 €	34,23 €

Tableau XVIII : Montant total des frais de fonctionnement par préparation

6. Gestion des locaux

Après chaque préparation, un agent d'entretien procède au ménage des locaux de préparations stériles. En estimant à 20 minutes le temps de nettoyage et en considérant uniquement le temps de travail de l'agent, on estime à 5,55 € le coût par préparation.

7. Gestion des stocks

Pour une organisation optimale des plannings de préparation, la gestion des stocks est primordiale. Afin de chiffrer cette activité, on considère le temps consacré par l'interne en pharmacie à l'inventaire du matériel, à la réception du matériel commandé, au réapprovisionnement du sas de stockage et enfin à la gestion des périmés, soit environ deux heures par mois. Le pharmacien se charge lui de déclencher les commandes de produits nécessaires, pour un temps de travail d'environ 20 minutes par mois. Rapporté aux coûts horaires de travail, un montant supplémentaire de 12,49 € est ainsi rajouté au coût de la préparation.

B. Contrôles d'un lot de collyre

1. Contrôles analytiques du SCQIP

Le montant calculé correspond à la réalisation de l'ensemble des analyses demandées pour des préparations hospitalières de collyres ainsi que pour le coût du trajet d'acheminement du flacon à tester jusqu'au laboratoire du SCQIP.

➤ Dosage HPLC

Ces frais comportent les coûts des réactifs et des consommables utilisés pour l'extraction de la molécule à doser. Ils sont relativement semblables quel que soit le principe actif. Le coût d'amortissement de la chaîne d'HPLC et des colonnes d'extraction sont pris en compte et ne varient pas d'une analyse à l'autre. Au final, seul le temps d'extraction diffère selon la molécule analysée et peut ainsi influencer sur le montant total de l'analyse.

Pour facturer ses prestations de manière homogène pour chaque principe actif, le laboratoire du SCQIP applique la tarification des actes de biologie qui attribue un coefficient BHN 120 pour le dosage spécifique d'une molécule par méthode chromatographique dans un milieu non biologique. Le dosage HPLC pour le contrôle d'un lot revient donc à 32,40 €.

➤ Mesure de pH :

La mise en œuvre de cette analyse est relativement rapide et nécessite uniquement un appareil de mesure qualifié et calibré.

Le pH-mètre utilisé correspond à un ThermoScientific Orion 4 star[®] avec son électrode acquis contre une somme de 1 326 €. Cet appareil n'est pas uniquement utilisé pour des solutions de collyres mais également pour d'autres préparations analysées dans le laboratoire, notamment les solutions et suspensions hospitalières également réalisées par Sainte-Marguerite. Au total, environ 200 mesures par an sont exécutées par l'appareil. Le coût d'amortissement pour un lot de collyres s'établit donc à 1,33 €.

Additionné aux charges de personnel, la réalisation de l'analyse aboutit à un coût total de 4,50€.

➤ Mesure d'osmolalité :

A l'instar de la mesure du pH, le coût des mesures d'osmolalité des solutions de collyres résulte uniquement du temps de travail des techniciennes et du coût d'utilisation et d'amortissement de l'osmomètre. Ce dernier est un appareil manuel de marque Löser type 6[®], d'une valeur initiale de 4 500 €. Également utilisé pour de nombreuses autres manipulations, dont le nombre varie d'une année sur l'autre, on estime les frais d'amortissement de l'appareil entre 3,60 et 4,50 € par analyse.

Pour simplifier les calculs, le SCQIP retient le tarif proposé par la NABM pour une mesure d'osmolarité hors milieu biologique. La mesure d'osmolalité de nos solutions de collyres revient donc au total à 5,40 €.

➤ Comptage particulière :

Cette analyse nécessite l'utilisation d'un microscope optique Zeiss[®], d'une lame de comptage Kova et du temps de lecture de la lame.

Le coût d'amortissement est calculé à 0,60 € par analyse (prix initial du microscope de 300 € pour une centaine d'utilisations par an)

Par lot de collyre, 2,50 € sont donc attribués au comptage particulière de la solution testée.

Le coût total des analyses réalisées pour chaque lot de collyres par le SCQIP est récapitulé dans le tableau XIX.

Type d'analyse	Coût
Dosage HPLC	32,40 €
pH	4,50 €
Osmolalité	5,40 €
Comptage de particules	2,50 €
Transport du flacon → SCQIP	4,03 €
Total	48,83 €

Tableau XIX : Coût total des contrôles d'analyses réalisés au SCQIP pour chaque lot de collyres

2. Contrôles microbiologiques

Le laboratoire d'hygiène met en œuvre les essais de stérilité de chaque lot de collyres produit.

La réalisation des tests effectués correspond dans la classification NABM à l'intitulé :

« F021 : Contrôle de stérilité d'un soluté ou produit liquide : sans filtration »

La cotation relative à cet acte est : BHN 85, soit 22,95 € par flacon analysé.

La taille des lots réalisés détermine le nombre de flacons envoyés et analysés et donc le coût relié aux contrôles microbiologiques de la préparation (tableau XX).

Nb de flacons envoyés	Coût total de l'analyse
2	45,90 €
3	68,85 €
4	91,80 €
5	114,75 €

Tableau XX : Coût des contrôles microbiologiques selon la taille du lot de collyres

Les lots standards de collyres de vancomycine et de gentamicine nécessitent l'analyse de quatre flacons, le voriconazole, l'amphotéricine B, la ceftazidime et la pipéracilline trois et enfin cinq flacons pour les lots plus importants de néosynéphrine.

Le transport des flacons jusqu'au laboratoire d'hygiène situé à la Timone n'est pas pris en compte puisque les flacons du lot à tester sont amenés en même temps que celui destiné au SCQIP. Ce coût a donc déjà été considéré dans le calcul des contrôles analytiques précédents.

C. Frais de commande et de livraison

La dispensation des collyres induit des frais de petite bureautique afin de couvrir les dépenses liées au réétiquetage des flacons pour faire apparaître leur nouvelle date de péremption. Les collyres de néosynéphrine, non congelés, ne nécessitent aucun réétiquetage.

Pour garantir la conservation des produits, les collyres sont envoyés avec des packs réfrigérés, dont le coût n'est pas pris en compte. Ces articles sont en effet réutilisables à l'occasion de transports d'autres produits et leur durée de vie très difficile à estimer.

Le temps moyen de préparation d'une commande est d'environ 20 minutes suivi d'un double-contrôle du pharmacien.

Dans un souci d'économie et de gain de temps, chaque site essaie, dans la mesure du possible, de regrouper ses commandes. Pour simplifier les calculs, et au vu des commandes sur l'année 2017, on considère que l'hôpital Nord demande en moyenne deux types de collyres différents par commande, la Timone et la rétrocession trois.

Le site de la Conception qui regroupe notamment le service de néonatalogie commande uniquement des collyres de néosynéphrine. Le temps de préparation de leurs commandes est ainsi abaissé à 10 minutes afin que les coûts reflètent davantage la réalité.

Les frais de transport vers les différents sites demandeurs de l'APHM ont été déterminés précédemment. En additionnant ce coût aux frais de préparation de commande, on obtient les sommes présentées dans le tableau XXI.

	Timone	Rétrocession	Conception	Nord
Frais de bureautique	0,34 €	0,34 €	0,01 €	0,23 €
Frais de préparation	12,50 €	12,50 €	8,73 €	12,50 €
Frais de transport	5,01 €	4,03 €	4,03 €	11,08 €
Total	17,85 €	16,87 €	12,78 €	23,81 €

Tableau XXI : Frais de commande de collyres selon les sites de l'APHM

D. Frais annexes

Certains frais ne sont pas pris en compte dans le prix d'un flacon de collyre mais participent indirectement aux dépenses du préparatoire. Il s'agit notamment des coûts liés à la formation des manipulateurs d'une part et de ceux relatifs au lancement d'une préparation hospitalière.

1. Coût des TRA

La réalisation de préparations hospitalière de collyres sous hotte ne peut être exécutée que par du personnel ayant au préalable satisfait au TRA. Pour le moment, ces préparations sont sous la responsabilité des internes en pharmacie. Chaque semestre, deux nouveaux internes sont donc formés et soumis au TRA pour valider leur formation.

De la même manière qu'une préparation de collyres, l'ensemble des dépenses participant à la bonne exécution d'un TRA a été répertorié et chiffré. Ces dépenses incluent également l'essai de stérilité de cinq flacons envoyés au laboratoire d'hygiène pour valider le test.

Au total, on estime le coût du protocole de TRA validé pour l'APHM à : 200,59 € par interne. Par an, soit pour quatre internes, ce coût s'élève donc à : 802,36 €.

2. Frais préalables à la mise en place d'une préparation hospitalière

Avant de débiter les productions d'une nouvelle préparation hospitalière, l'APHM met en œuvre ses propres études de faisabilité et de stabilité et établit par l'intermédiaire du SCQIP une méthode valide de dosage du principe actif préparé.

Ces études comportent un coût initial substantiel mais indispensable au lancement d'une nouvelle préparation.

➤ Étude de faisabilité :

Cette étape consiste essentiellement en un travail de recherche bibliographique mené par les pharmaciens du préparatoire et du laboratoire de contrôles analytiques. En retenant une plage horaire moyenne de 7 heures pour mener à bien ces recherches, on aboutit à un coût d'environ 400 €.

➤ Validation de méthode :

Selon les données du SCQIP, une centaine de dosages en moyenne sont nécessaires pour parfaire les conditions de dosage d'une nouvelle molécule. Comme pour le contrôle de lot, chaque dosage HPLC est tarifé à 32,40 €. Cependant, dans le cadre d'une validation de méthode, les échantillons sont souvent traités en parallèle, ce qui réduit considérablement les temps de travail des techniciennes de laboratoire ainsi que les volumes de réactifs nécessaires aux temps d'amorçage et de rinçage de la chaîne d'HPLC. Aussi on considère qu'une série de 10 dosages réalisés à la suite est assimilé à un coût équivalent à trois fois le tarif BHN 120, soit 97,20 €.

La mise au point du dosage HPLC est ainsi arrondie à 972,00 €.

➤ Étude de stabilité :

L'évaluation du coût des études de stabilité des collyres tient compte à la fois des contrôles analytiques et de celui des contrôles de stérilité. Le nombre d'analyses à réaliser et par conséquent leur coût total est fonction des plans d'études spécifiques à chaque type de contrôle. Aux coûts d'analyse, il faut évidemment également associer le coût de fabrication d'un lot standard de flacons de collyre qui va servir uniquement aux études de stabilité.

- SCQIP :

Selon la conservation du collyre, la durée de l'étude sous chaque condition de stockage peut varier et engendrer des coûts différents. Par exemple, pour la ceftazidime, significativement dégradée après 2 jours de conservation à température ambiante, il est inutile de poursuivre les dosages au-delà du J2 dans ces conditions-là.

Pour ces contrôles, les flacons du lot fabriqué spécifiquement pour l'étude de stabilité sont envoyés à J0 au SCQIP. Un seul trajet est donc comptabilisé pour la livraison. Le laboratoire du SCQIP se charge de la conservation en conditions appropriées des flacons à étudier conformément au plan d'étude. Chaque point est réalisé en triplicata.

Un point d'étude de stabilité à un jour donné et pour une condition de stockage donnée correspond à la réalisation d'un contrôle de lot pour lequel 3 échantillons seraient analysés en parallèle. Le montant de 44,80 €, déterminé plus haut en omettant les frais de transport, de ce contrôle n'est donc pas multiplié par 3 mais par 2 pour prendre en compte la simultanéité de traitement des trois échantillons qui réduit les coûts. Chaque point d'étude revient donc à 89,60 €.

- Laboratoire d'hygiène :

Les flacons de collyres sont placés dans les conditions de stockage prévues et envoyés par la PUI de Sainte-Marguerite au laboratoire d'hygiène à chaque échéance de contrôle prévue par le plan d'étude des molécules.

Les coûts totaux sont obtenus en multipliant le nombre de points réalisés par le tarif BHN 85, additionné au coût de transport proportionnel au nombre d'envoi de flacons.

Au total, les coûts de l'ensemble des étapes préalables au lancement des préparations de collyres actuellement fabriqués sont répertoriés dans le tableau XXII.

	Étude de faisabilité	Mise au point méthode	Stabilité physico-chimique	Stabilité microbiologique	Total
Vancomycine	409,36 €	972,00 €	1 975,23 €	268,23 €	3 624,82 €
Gentamicine			1 796,03 €	268,23 €	3 445,62 €
Ceftazidime			1 258,43 €	268,23 €	2 908,02 €
Voriconazole			2 154,43 €	296,71 €	3 832,50 €
Néosynéphrine			1 706,43 €	142,41 €	3 230,21 €
Amphotéricine B			2 154,43 €	268,23 €	3 804,02 €
Pipéracilline			1 975,23 €	268,23 €	3 624,82 €

Tableau XXII : Coûts du lancement des productions des préparations hospitalières de collyres

E. Coûts totaux de fabrication

Le coût de production par lot des préparations hospitalières de collyres disponibles à l'APHM est donc obtenu en additionnant l'ensemble des sommes détaillées ci-dessus, à savoir : les coûts de fabrication, les forfaits d'habillage et de nettoyage, les coûts de fonctionnement, de gestion et d'amortissement ainsi que les frais des contrôles analytiques et microbiologiques. La somme obtenue est ensuite majorée des frais de structure. Rapporté au nombre de flacons préparés par lot de molécule, les prix au flacon de chaque type de collyre sont présentés dans le tableau XXIII.

Molécule	Nombre de flacons par lot	Coût par lot	Frais de structure	Coût total par lot	Coût total par flacon
Vancomycine	72	371,18 €	15,70%	429,45 €	5,96 €
Gentamicine	64	375,02 €		433,90 €	6,78 €
Ceftazidime	50	277,14 €		320,65 €	6,41 €
Voriconazole	48	436,01 €		504,46 €	10,51 €
Néosynéphrine	100	359,53 €		415,98 €	4,16 €
Amphotéricine B	40	447,53 €		517,79 €	12,94 €
Pipéracilline	40	298,53 €		345,40 €	8,63 €

Tableau XXIII : Coûts de production totaux des préparations hospitalières de collyres

Le détail des montants des charges prises en compte pour chaque molécule est récapitulé en annexe 4.

Les montants calculés pour les différents collyres restent relativement proches entre molécules de même indication. Les traitements des kératites bactériennes (vancomycine - gentamicine - ceftazidime) présentent des prix très comparables tout comme les collyres retenus dans le traitement des kératites fongiques, à savoir l'amphotéricine B et le voriconazole. Pour ces derniers, leurs montants se distinguent toutefois des autres préparations en raison du coût particulièrement élevé de leurs matières premières.

La taille des lots de préparation semble également jouer un rôle dans les prix calculés. En effet, la pipéracilline, également utilisée dans la kératite bactérienne, amène un montant supérieur aux autres molécules de même intérêt thérapeutique. Son coût global de fabrication par lot est pourtant le plus bas des collyres renforcés préparés. Cependant, en raison de la production de lots plus petits (40 flacons), le coût au flacon est plus important. A l'inverse, la néosynéphrine, dont les lots sont les plus conséquents à l'heure actuelle (100 flacons), est le collyre le moins cher à l'unité.

Toutefois, avant d'envisager d'augmenter les tailles de lots fabriquées, il convient de s'assurer auparavant que les quantités consommées permettent l'écoulement des stocks préparés et limitent les pertes par péremption.

IV. Analyse des coûts calculés

Afin de définir la provenance des coûts impliqués dans la production de nos préparations hospitalières de collyres, nous prendrons comme exemple la production d'un lot de vancomycine, un des collyres renforcés les plus consommés sur l'APHM, et dont le prix unitaire a donc été défini à 5,96 €.

A. Répartition des dépenses par processus

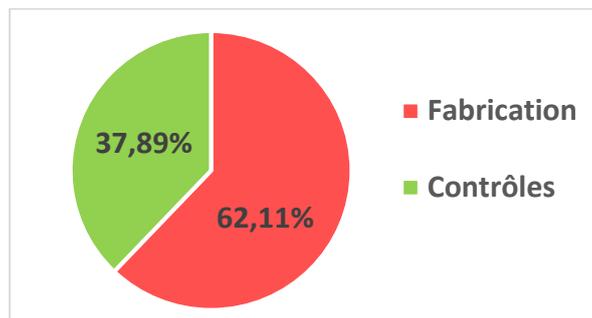


Figure 18 : Part des étapes de fabrication et de contrôle dans le coût total des collyres de vancomycine

La part la plus importante des dépenses est logiquement celle liée à la fabrication des collyres à la PUI (figure 18). Elle concentre en effet l'ensemble des dépenses indirectes, tout-de-même relativement lourdes, et dues notamment au fonctionnement et à la gestion des ressources.

B. Répartition des frais de fabrication

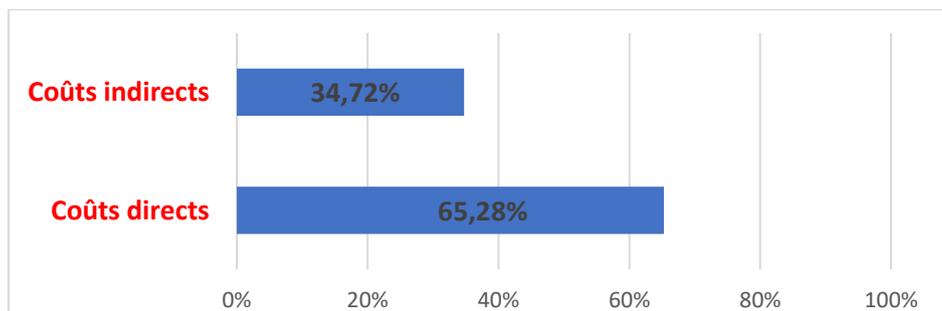


Figure 19 : Part des coûts directs et indirects dans les frais de fabrication

De manière générale, la part des frais indirects en milieu hospitalier est relativement importante comme le démontre les résultats de notre propre étude (figure 19).

➤ Coûts directs :

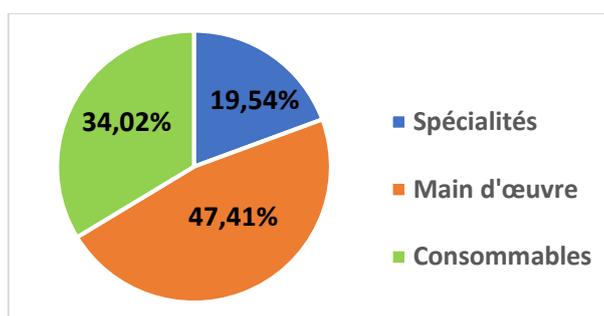


Figure 20 : Répartition des coûts directs de fabrication

En analysant de plus près la répartition des charges directes, près de la moitié du montant relève du seul coût du personnel. Les frais de matériel à usage unique, de conditionnement, d’habillage et de nettoyage ont été regroupés afin de constituer la catégorie des « Consommables » sur la figure 20. Ils forment le deuxième poste des dépenses de fabrication. Leur coût est globalement homogène pour l’ensemble des préparations. Toutefois pour les préparations comme le Voriconazole, le seul coût de la matière première, particulièrement onéreuse, représente environ les deux tiers (64,34 %) des dépenses totales de fabrication, loin devant celles du personnel (23,56 %) puis des consommables (11,86 %).

Les montants liés à ces dépenses sont difficilement réductibles sans engager la qualité des préparations réalisées, en choisissant par exemple du matériel certes moins cher mais moins performant ou en réduisant les temps de préparation au détriment des bonnes pratiques de manipulation.

➤ Coûts indirects :

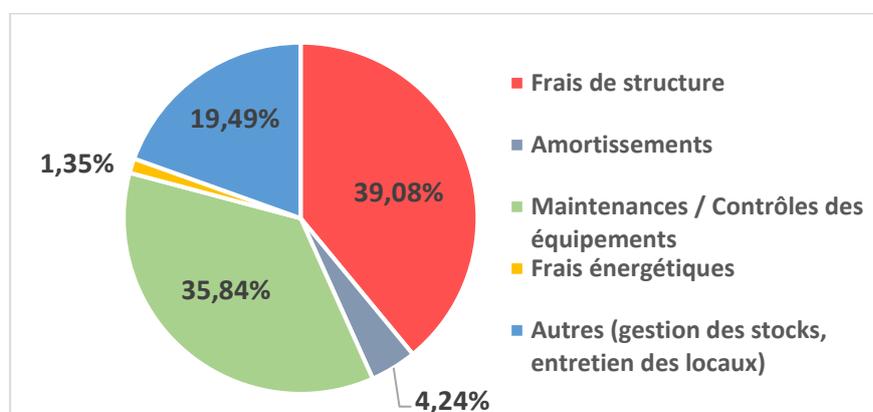


Figure 21 : Répartition des coûts indirects de fabrication

Avec plus d'un tiers des coûts indirects, la part des coûts dédiés aux frais de structure se détache tout particulièrement. Elle est le reflet de l'ensemble des services qui s'imbriquent dans le fonctionnement du préparatoire à l'échelle d'un établissement tel que l'APHM. Ces coûts sont souvent omis ou oubliés dans un grand nombre d'études de coûts. Viennent ensuite de manière beaucoup plus intuitive, les coûts liés aux équipements. Dans notre cas, ceux-ci sont essentiellement liés aux maintenances et contrôles, indispensables à réaliser pour valider les performances du matériel. Les coûts d'amortissement sont à peine perceptibles à côté, vu que nos équipements ne sont pas d'acquisition récente et ont déjà été amortis. Dans le cas contraire, la part des frais d'amortissements se serait élevée quasiment à 20 % des coûts indirects, soit cinq fois plus cher.

Les coûts indirects sont également rapportés au nombre de préparations réalisées sur l'année. Ainsi d'une manière générale, plus l'activité est importante, plus les frais directs ont un impact sur la dépense. Lorsqu'elle baisse, les charges indirectes pèsent davantage sur les coûts de production totaux.

C. Coût des contrôles

Les coûts des contrôles analytiques et microbiologiques sont relativement proches. Leur montant est certes élevé mais il est incompressible car ces contrôles sont le garant de la conformité des lots préparés et donc de la qualité des produits fabriqués et de la sécurité apportée par le processus de fabrication développé.

D. Coûts de dispensation

Pris seuls, les frais liés à la préparation et à la dispensation des commandes de préparations de collyres ne semblent représenter de prime abord qu'une faible part des dépenses. Pourtant, à l'échelle d'une année, ce coût est à multiplier par le nombre de commandes générées par l'ensemble des sites de l'APHM et du service de rétrocession.

Par conséquent, l'unique alternative afin de réduire ces frais serait de rapprocher le site de fabrication des collyres des principaux sites de livraison pour diminuer le coût de transport.

E. Limites de la méthode de calcul des coûts

L'identification et la valorisation de l'ensemble des coûts de production de nos collyres a fait l'objet d'un travail long et fastidieux qui a exposé un certain nombre d'écueils qui ont engendrés quelques imprécisions dans le calcul final des dépenses.

Les estimations de coûts dans le domaine de la pharmacotechnie se heurtent de manière générale à un manque notable de référentiel dans la littérature. Les préparations de chimiothérapies ou de nutrition parentérale ont inspiré quelques centres, principalement au moment de la création d'une nouvelle unité de préparation (61) (62) mais seule une minorité d'équipes ont proposé une méthode de valorisation de leurs lots de préparations hospitalières (63).

En confrontant les données de ces études, des divergences majeures apparaissent dans le décompte des charges. Bien souvent, les frais indirects notamment ne sont que partiellement pris en compte. Les coûts de structure ou de fonctionnement, peu évidents à obtenir, sont fréquemment négligés. Les frais liés à l'entretien ou à la maintenance des équipements peuvent également être absents. Il est donc difficile de dégager une démarche complète et structurée pour démarrer sa propre étude.

D'ailleurs, du fait de la grande variabilité des sites et des acteurs du circuit des préparations hospitalières sur l'APHM, certains frais ont plus ou moins délibérément été omis du calcul final en raison d'une répartition trop complexe des charges ou d'un manque de données. Ainsi, certains coûts indirects ont été abandonnés : amortissement des équipements annexes, gestion des déchets générés... De même, les dépenses attribuées à la gestion des non-conformités ont été écartés des calculs tant il semble hasardeux de mesurer le coût précis d'erreurs aléatoires survenues au cours des manipulations (erreurs humaines), des contrôles (pannes matérielles) ou des livraisons (ruptures de la chaîne du froid). Ces événements génèrent des pertes de matériel et de temps souvent imprévisibles et difficiles à retracer a posteriori afin d'être estimées. Enfin, d'autres charges mériteraient d'être mieux caractérisées : temps de rédaction des protocoles opératoires, gestion documentaire et des stocks par exemple.

Le manque d'accès à certaines données nous contraint également à extrapoler quelque peu les informations à disposition afin de pouvoir les incorporer aux calculs. C'est le cas des consommations énergétiques de notre hotte à flux laminaire qui ont été déterminées à partir

des données du fournisseur à défaut d'une mesure directe d'un compteur électrique basée sur l'utilisation concrète de l'installation.

L'important turnover des effectifs pour chaque activité nous ramène à utiliser par défaut des coûts de personnel basés sur les taux horaires médians des grilles salariales de chaque corps de métier, qui ne reflètent pas forcément la réalité des pratiques.

D'autre part, le recueil et le calcul des dépenses a été réalisé sur un simple fichier Excel, comportant certains inconvénients comme un risque d'erreur de retranscription des données ou dans les calculs effectués, d'omission de certains coûts et surtout un accès non sécurisé aux données.

Ce système nécessite aussi une mise à jour manuelle des prix à chaque changement de marché des produits concernés. Il serait donc intéressant de pouvoir s'appuyer sur un outil de calcul automatisé qui fiabiliserait davantage les informations recueillies.

Pour finir, les coûts de production des collyres ne tiennent pas compte des frais initiaux de mise en place de chacune des préparations hospitalières à savoir le temps de formation des opérateurs (réalisation de TRA), les études de faisabilité et de validation de méthodes de dosage ainsi que les études de stabilité. Étant donné leur poids, ces frais ne peuvent être incorporés dans le prix au flacon des collyres, d'autant que se poserait la question de savoir comment et sur combien de temps les amortir pour éviter d'aboutir à un prix démesuré des produits.

Ces frais sont par ailleurs le témoignage d'un manque clair d'harmonisation des pratiques dans le milieu hospitalier en matière de préparations. La plupart des centres qui se lancent dans la production de lots de collyres lots va relancer ses propres études de faisabilité, de dosages et de stabilité. La mutualisation des pratiques permettrait pourtant de s'abstenir de leur réalisation. La standardisation des protocoles notamment, en plus d'élever le niveau de sécurité des fabrications, dispenserait l'établissement souhaitant démarrer des préparations d'une mise au point initiale coûteuse et non négligeable dans le contexte économique actuel des hôpitaux.

La définition d'un tarif de remboursement des préparations aseptiques de seringues de Bevacizumab, notifié au journal officiel du 10 mai 2016 semble indiquer un premier engagement dans cette voie de tarification unique des préparations réalisées en milieu hospitalier selon un mode opératoire commun (64).

V. Comparaisons des coûts

A. AGEPS

Avant la mise en place des productions de préparations hospitalières sur l'APHM, les besoins en collyres renforcés des ophtalmologistes de l'établissement étaient couverts par un site de production agréé à la réalisation de préparations hospitalières : l'AGEPS (Agence Générale des Equipements et Produits de Santé).

Rattaché à l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (APHP), cet établissement, ouvert depuis 1999, a la capacité et les autorisations d'assurer l'approvisionnement non seulement de l'ensemble des sites de l'APHP mais également d'autres centres hospitaliers en France, n'ayant pas les moyens ou les infrastructures pour réaliser leurs propres préparations. Les préparations délivrées par l'AGEPS répondent bien entendu aux BPP et à l'ensemble des normes réglementaires en vigueur.

L'APHM commandait ainsi directement les collyres nécessaires à l'AGEPS, qui les acheminait jusque Marseille. Ce système était toutefois peu économique avec des tarifs pratiqués nettement supérieurs à ceux déterminés pour les productions de l'APHM et comportait en plus de nombreux aléas. Outre les coûts supplémentaires, des problématiques de commandes ont vu le jour. Les consommations de collyres sont en effet directement reliées aux patients traités dans un contexte infectieux et demeurent donc peu prévisibles. En raison de la relative courte péremption de ces préparations, un compromis était nécessaire entre la détention d'un stock minimal sur l'APHM pour pourvoir aux urgences ophtalmiques, et le regroupement des commandes auprès de l'AGEPS pour limiter les frais de port mais, avec en parallèle, un risque plus important de pertes liées aux courtes durées de conservation.

Ces préoccupations ont incité l'APHM à développer ses propres formulations au sein même de ses sites pour traiter ses patients. L'AGEPS reste cependant une solution de repli

sécuritaire pour pallier momentanément un besoin en cas de rupture d'approvisionnement de principes actifs ou de panne d'équipement. La rupture de stock de spécialités de ticarcilline début 2015 a ainsi initialement été partiellement supplée par des lots provenant de l'AGEPS.

B. Autres établissements

Hormis le cas particulier de l'AGEPS, la comparaison des coûts de production de collyres d'un centre hospitalier à l'autre est à analyser avec prudence. Les frais de production dépendent principalement des installations et des méthodes de production propres à chaque établissement. Les coûts sont le reflet des choix de matériel (hotte ou isolateur par exemple), des techniques de contrôles et surtout des méthodes de facturation comme vu précédemment.

En réactualisant les prix de ses préparations rétrocedées, l'équipe du CHU de Limoges indique un coût unitaire de flacon de collyre à 9,81 € pour des lots de production de cinq flacons (65). Ce prix n'inclut cependant pas la part des principes actifs utilisés ni des frais de structure ou de fonctionnement.

Les hôpitaux civils de Lyon distinguent eux trois tarifs différents pour leurs collyres fabriqués selon l'origine des demandes : services internes, rétrocession, sous-traitance (66). Les charges prises en compte diffèrent pour chacun des tarifs. Un collyre de vancomycine est ainsi facturé 14,70 € à un service de soin, 41,60 € pour un patient de rétrocession et 49,92 € dans le cadre d'une sous-traitance. Là encore, la comparaison directe avec les montants calculés pour nos fabrications est entachée par le manque de précision quant aux frais indirects pris en compte dans l'étude de Lyon. Le coût relatif aux amortissements et aux maintenances d'équipements n'est par exemple pas mentionné. Pour cette étude comme pour la précédente, les lots servant de base aux calculs sont de très petite taille (14 unités) comparés aux nôtres. Étant donné que la taille du lot produit influe sur les coûts au flacon, la comparaison directe entre établissements comporte dans ce sens aussi un léger biais.

L'absence de référentiel commun pour la facturation des préparations débouche donc sur une grande diversité des tarifs proposés pour une même prestation. Ce constat rend donc la comparaison directe des tarifs de différents centres quasiment impraticable dans le souci, notamment, de pouvoir optimiser les performances économiques de l'établissement.

L'objectif est donc bien d'être le plus exhaustif possible dans l'incorporation des charges dans le calcul pour refléter au mieux les contraintes de l'établissement prestataire. Il est en effet primordial de disposer de coûts régulièrement mis à jour pour pouvoir valoriser l'ensemble des activités produites. Les projets de sous-traitance, en particulier, nécessitent aussi de pouvoir justifier d'une grille de tarification applicable. Enfin, dans la perspective d'un préparatoire unique pour l'APHM, la connaissance de ces coûts de production est essentielle afin de prévoir l'impact des changements envisagés sur les dépenses générées.

PARTIE 3 : ÉVOLUTION DES PRODUCTIONS ET CONSOMMATIONS DE PRÉPARATIONS HOSPITALIÈRES DE COLLYRES ENTRE 2016 ET 2017

Pour juger de la rentabilité de l'activité de production des collyres hospitaliers sur l'APHM, il faut pouvoir être en mesure de confronter, sur une période donnée, les coûts de fabrication aux bénéfices théoriques des consommations qui en découlent. Au-delà d'une simple constatation chiffrée, cette balance production/consommation doit amener une réflexion quant à l'organisation et à l'efficacité du circuit de préparation ainsi qu'aux moyens de l'améliorer, de façon à limiter les pertes et leur impact économique pour l'APHM, tout en conservant la qualité des prestations délivrées.

I. Les productions de collyres hospitaliers entre 2016 et 2017

A. Présentation de l'activité de production durant la période 2016 - 2017

L'année 2016 a constitué une période charnière pour le préparatoire de Sainte-Marguerite en termes de quantités produites. L'explosion soudaine de l'activité à ce moment-là s'explique d'une part par l'arrêt complet des préparations magistrales de collyres sur les autres sites de l'APHM au profit des productions hospitalières, plus sécuritaires, réalisées à l'hôpital Sud. En parallèle, afin de s'abstraire des commandes passées jusqu'alors à l'AGEPS, de nouvelles molécules ont été lancées afin de traiter un plus grand panel de pathologies d'urgence ophtalmique. Enfin, le service de rétrocession a profité du développement des préparations hospitalières pour les proposer aux patients en ambulatoire. Entre 2015 et 2016, les consommations de collyres ont ainsi été multipliées par 20 d'où la nécessité d'accroître les volumes produits.

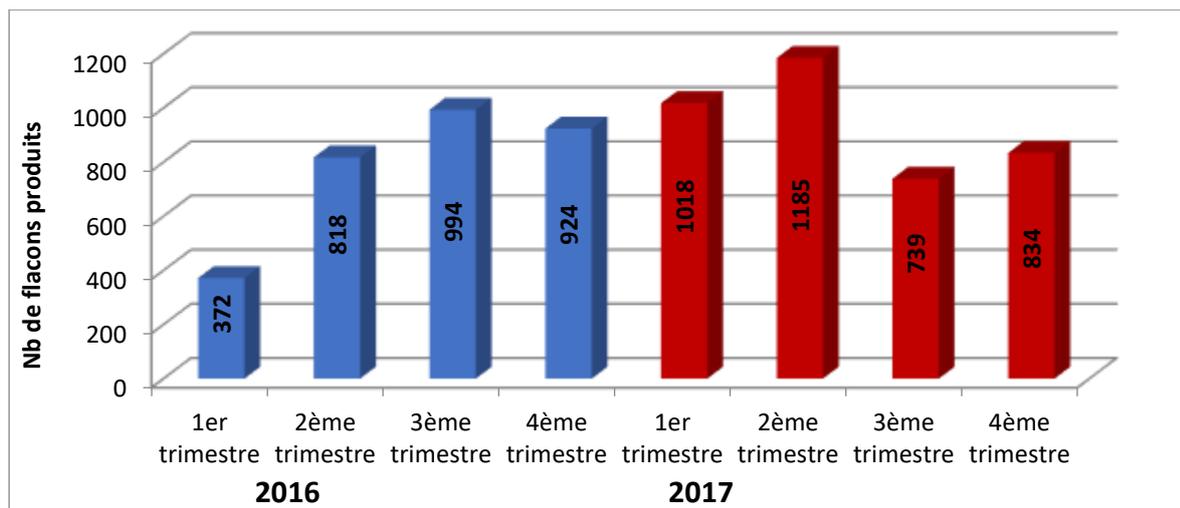


Figure 22 : Évolution de la production des collyres hospitaliers en 2016-2017

Comme le fait apparaître la figure 22, le premier trimestre 2016 a débuté péniblement avec moins de 400 flacons fabriqués. En effet, de fin décembre 2015 à fin février 2016, faute de moyens et de personnel adéquat, le laboratoire d'hygiène de la Timone n'a pas été en mesure de prendre en charge les contrôles de stérilité des lots de collyres fabriqués. En l'absence de ces contrôles indispensables à la libération des collyres selon les normes, les productions des molécules alors fabriquées (vancomycine, gentamicine et néosynéphrine) ont été suspendues durant ces quelques mois, impactant ainsi fortement l'activité. L'écoulement des stocks de collyres restants a permis un temps d'y remédier, aidé ensuite par un retour temporaire aux préparations magistrales pour parvenir à répondre aux besoins des services.

Suite à la résolution de ce contretemps, une très forte progression de la production des collyres, et de l'ensemble des préparations comme déjà constaté précédemment, s'est amorcée. Concernant les collyres en particulier, à partir de juin 2016, les fabrications ont presque triplé en termes de volumes, passant d'environ 120 unités produites mensuellement précédemment à plus de 300.

Cette progression s'est poursuivie jusque mi-2017. Ensuite, dès lors que toutes les nouvelles productions aient été en circulation, l'activité s'est davantage tassée, d'autant que le préparatoire bénéficiait alors d'un certain recul quant aux consommations et habitudes de prescription des services et disposait d'un personnel suffisant et formé pour pouvoir réaliser l'ensemble des demandes de préparations avec davantage de souplesse et planifier son activité dans des conditions optimales. Il a donc pu procéder à une plus grande rationalisation des stocks avec des réajustements des quantités fabriquées en fonction des consommations.

Globalement entre 2016 et 2017, l'activité de production de collyres a grimpé de 22,91 %, passant de 3 108 à 3 776 flacons produits. Le nombre de lots fabriqués a évolué de 45 à 62 grâce au nombre croissant de molécules produites entre 2016 et 2017 : trois début 2016 contre sept fin 2017.

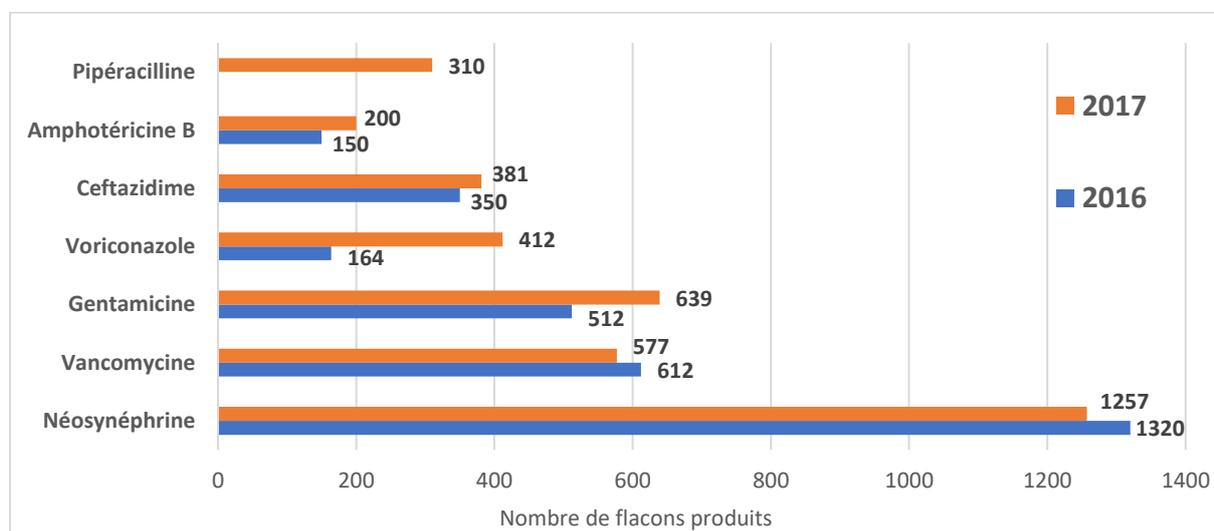


Figure 23 : Comparaison des productions par collyre entre 2016 et 2017

En analysant les tendances de production par molécule (figure 23), on constate que les préparations hospitalières les plus « anciennes » restent parmi les plus produites. La néosynéphrine se place nettement en première position des productions avec un nombre d'unités fabriquées au minimum doublé par rapport aux autres collyres. La gentamicine a dépassé les préparations de vancomycine en 2017 et représente désormais le collyre fortifié le plus fabriqué sur l'APHM.

Les fabrications débutées en 2016 ont toutes augmenté en 2017. Le voriconazole, premier collyre antifongique, a enregistré une envolée de son activité : +150 % entre 2016 et 2017. L'amphotéricine B, démarrée plus tard (août 2016) a connu une hausse plus discrète : +33 %. De même pour la ceftazidime dont l'activité a progressé de moins de 10 % en 2017.

La pipéracilline, produite depuis avril 2017 seulement, présente à ce titre et en toute logique un volume encore relativement bas d'unités produites bien que la fin de l'année 2017 semble suggérer une tendance à la hausse.

B. Coûts de production totaux sur la période 2016 - 2017

Les coûts de productions de chaque année sont obtenus en multipliant le nombre de flacons produits pour chaque molécule par les prix au flacon déterminés plus tôt dans ce travail (tableau XXIV).

Molécule	Prix au flacon	Nb de flacons produits en 2016	Coût 2016	Nb de flacons produits en 2017	Coût 2017	Evolution
Vancomycine	5,96 €	612	3 650,33 €	577	3 441,56 €	-5,72%
Gentamicine	6,78 €	512	3 470,51 €	639	4 331,36 €	+24,80%
Ceftazidime	6,41 €	350	2 244,58 €	381	2 443,39 €	+8,86%
Voriconazole	10,51 €	164	1 723,57 €	412	4 329,94 €	+151,22%
Néosynéphrine	4,16 €	1320	5 490,95 €	1257	5 228,88 €	-4,77%
Amphotéricine B	12,94 €	150	1 941,73 €	200	2 588,97 €	+33,33%
Pipéracilline	8,63 €	0	0,00 €	310	2 676,82 €	/
Total			18 521,67 €		25 040,93 €	

Tableau XXIV : Coûts de production des préparations hospitalières de collyres en 2016 et 2017

Les frais de fabrication ont augmenté de 35 % entre 2016 et 2017 suite à l'accroissement du nombre de collyres produits et à l'impact de la forte progression des productions de voriconazole corrélé au coût unitaire important de ses flacons.

A ces frais doivent également s'ajouter les coûts de dispensation qui dépendent entièrement du nombre de commandes et de la provenance des commandes honorées annuellement. Ce montant sera détaillé plus loin.

En revanche, les prix au flacon utilisés et déterminés dans la partie précédente le sont pour des lots de collyres de taille standards au préparatoire. Cependant, il arrive que, pour des raisons d'adaptation aux consommations ou aux pénuries de matériel ou de matières premières, des lots de tailles différentes des quantités habituelles soient produits. Or les variations de prix de ces flacons ne sont pas exactement proportionnelles à la taille des lots, compte tenu que certains coûts restent identiques ou presque peu importe les quantités fabriquées. Par exemple, pour la fabrication d'un lot de 36 flacons de vancomycine, le prix unitaire au flacon est calculé à 3,30 € tandis qu'un flacon d'un lot standard de 72 unités vaut 2,28 €.

Pour simplifier les calculs, pour chaque molécule, on considérera donc uniquement les prix au flacon de lots standards, quitte à inclure des valeurs soit par excès, soit par défaut selon les

lots fabriqués au cours de l'année. La différence avec les coûts réels est finalement relativement mineure. En 2017, en raison d'une fluctuation des besoins, trois lots de tailles différentes de voriconazole ont été fabriqués. La différence entre la somme des productions calculées uniquement d'après le prix standard pour un lot de 48 flacons et celle déterminée en appliquant les tarifs au flacon propres à chaque taille de lot fabriqué n'est que de 2,87 %, donc négligeable.

Pour totalement remédier à ces inexactitudes, il convient de s'astreindre autant que possible à uniformiser la taille des lots produits pour chaque molécule.

II. Les consommations de collyres hospitaliers entre 2016 et 2017

A. Détail des consommations globales entre 2014 et 2017

L'évolution des consommations entre 2014 et 2017 reflète celle des productions observée plus tôt. L'augmentation de l'activité de production ne peut en effet se justifier que par un plus grand besoin exprimé sur l'établissement.

Molécule	2014	2015	2016	2017
Vancomycine	326	304	397	521
Gentamicine	0	105	410	522
Ceftazidime	0	0	142	149
Voriconazole	0	0	88	271
Amphotéricine B	0	0	25	100
Pipéracilline	0	0	0	102
Ticarcilline	36	79	0	0
Total collyres fortifiés	362	488	1062	1665
Néosynéphrine	0	1282	478	862
Total	362	1770	1540	2527

Tableau XXV : Nombre de flacons dispensés par collyre entre 2014 et 2017

En quatre ans, les consommations ont été multipliées par sept (tableau XXV). On établira toutefois une distinction entre la progression des consommations de collyres renforcés et celles de néosynéphrine. La courbe d'évolution des demandes globales de collyres entre 2014 et 2017 (figure 24) semble en effet suggérer, en 2016, une diminution plutôt surprenante au

vu de la dynamique de productions de l'année des consommations par rapport à l'année précédente (-13 %).

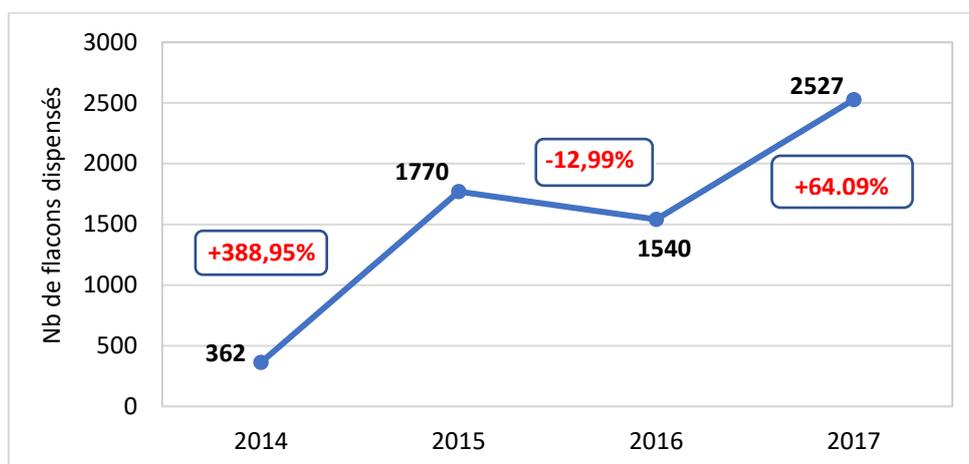


Figure 24 : Évolution des dispensations de collyres entre 2014 et 2017

Cette diminution touche en fait uniquement les consommations de néosynéphrine de 2016. Les aléas de productions concernant cette molécule sur l'année ont fortement affecté les demandes de flacons : -72,46 % entre 2015 et 2016. Étant donné le poids de la molécule dans l'activité du préparatoire, cette chute a donc eu un impact considérable sur l'évolution globale des consommations totales de 2016, non compensée par les autres collyres.

En considérant seulement les commandes des préparations hospitalières de collyres renforcés (figure 25), on remarque effectivement un accroissement beaucoup plus linéaire des consommations, tout particulièrement entre 2015 et 2016 : + 117,62 %.

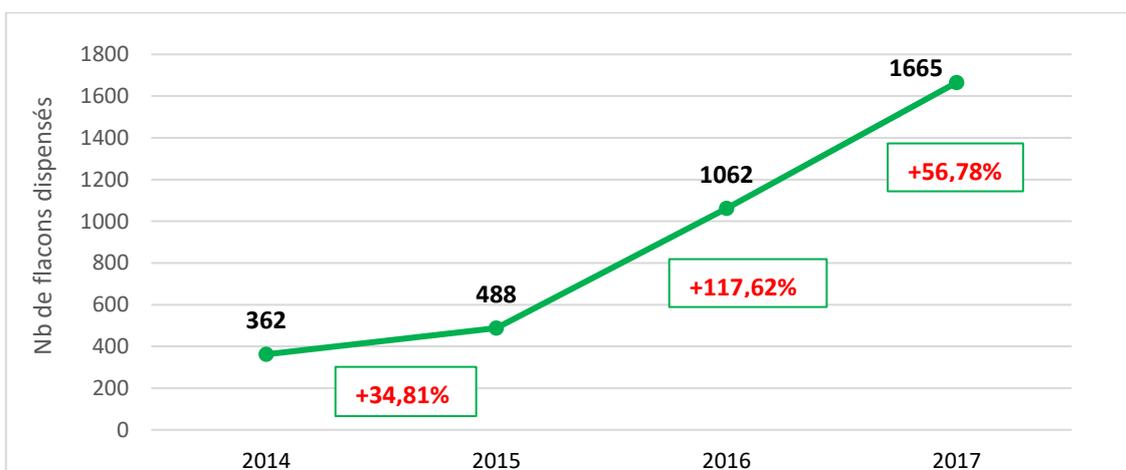


Figure 25 : Évolution des dispensations de collyres renforcés entre 2014 et 2017

L'évolution des consommations en 2016-2017 peut là aussi presque se superposer à celle des productions sur cette même période ce qui tend à démontrer une bonne réactivité du préparatoire aux pratiques des sites (figure 26).

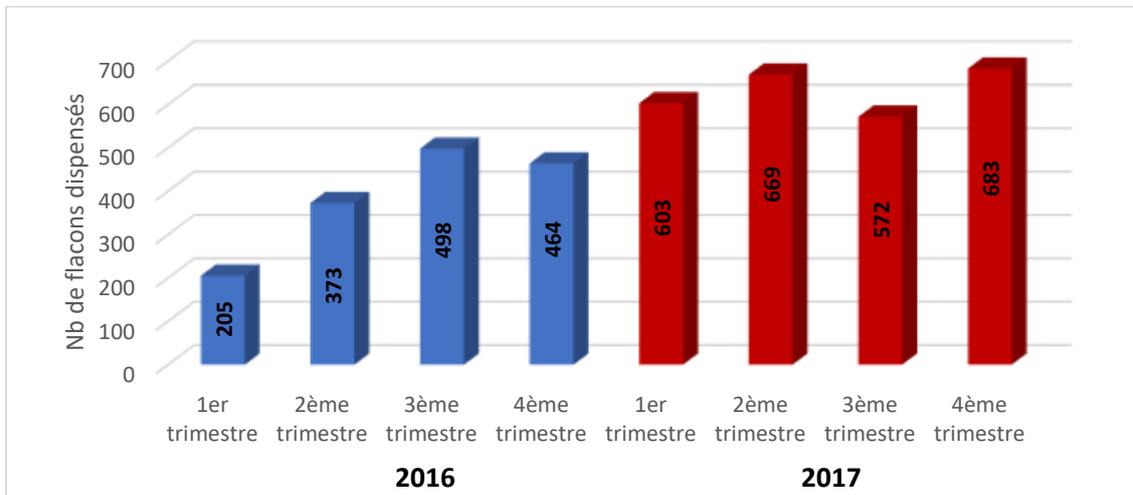


Figure 26 : Évolution de la consommation totale de collyres hospitaliers en 2016-2017

Globalement, on retrouve l'augmentation progressive des consommations à partir du second trimestre 2016 avec une demande plus que doublée entre le début et la fin de l'année. L'année 2017 enregistre également de fortes consommations mais, dans l'ensemble, plus stabilisées sur l'année.

B. Les tendances de prescription entre 2016 et 2017

L'introduction de nouvelles molécules a quelque peu modifié les prescriptions de collyres fortifiés sur l'APHM.

En 2017 comme en 2016, et ce, malgré les difficultés rencontrées, la proportion des consommations de néosynéphrine est restée quasiment inchangée et atteint environ un tiers des commandes passées (34,34 % en 2016 et 34,11 % en 2017). Les deux-tiers restants sont partagés entre les différents collyres renforcés. La figure 27 montre la répartition des parts de chacun en 2016 et 2017.

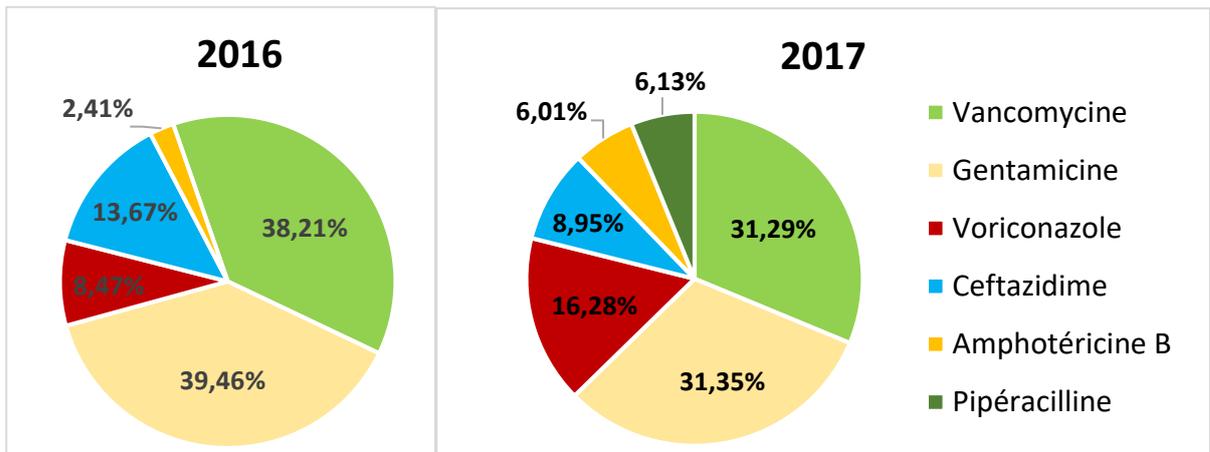


Figure 27 : Proportions d'unités dispensées par collyre renforcé en 2016 et 2017

Les molécules les plus prescrites restent la vancomycine et la gentamicine dans les kératites bactériennes, même si les nouveaux principes actifs dans cette indication gagnent du terrain, notamment la pipéracilline. Le recours aux traitements antifongiques (voriconazole et amphotéricine B) s'accroît également avec 10 % des commandes en 2016 puis presque un quart en 2017 (22,29 %).

➤ Vancomycine et gentamicine :

Les tendances de consommations de ces deux molécules sont en tout point similaires comme le confirme le nombre quasiment identique, à quelques unités près, de flacons délivrés pour chaque molécule chaque année (cf tableau XXV).

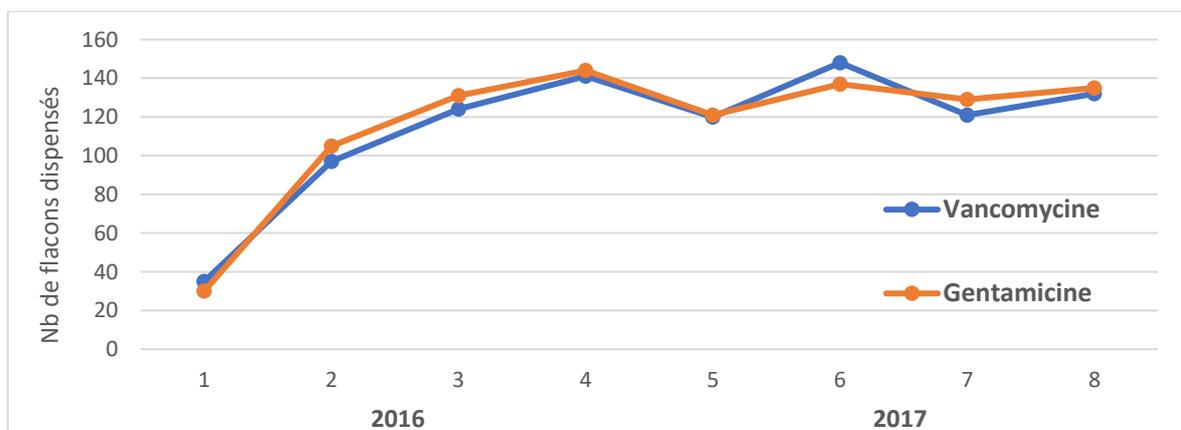


Figure 28 : Évolution trimestrielle des consommations de collyres de vancomycine et de gentamicine

Début 2016, la pénurie de stock de préparations dû à l'arrêt des contrôles du laboratoire d'hygiène s'est faite ressentir par une faible demande de ces produits à cette période. Dès résolution de la situation cependant, les consommations ont rapidement repris jusqu'à se stabiliser autour d'une moyenne de 35 flacons par mois pour chaque molécule en 2016, et 43 en 2017 (figure 28).

➤ Ceftazidime :

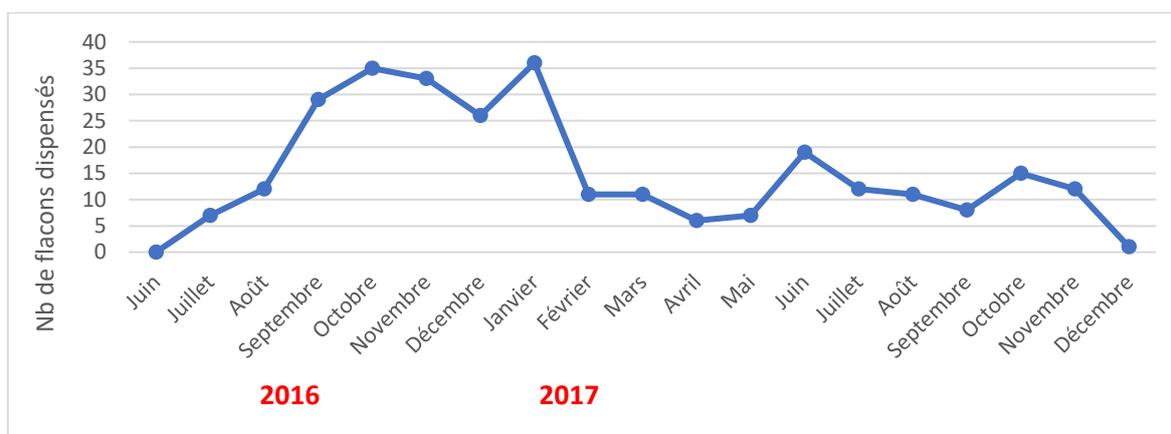


Figure 29 : Évolution mensuelle des consommations de collyres de ceftazidime entre 2016 et 2017

Les consommations en ceftazidime ont rapidement progressé dans les premiers mois ayant suivi le démarrage de sa production, jusqu'à atteindre une moyenne de 30 flacons dispensés par mois fin 2016. Cependant, par la suite, une diminution très nette de ces consommations s'est amorcée. L'année 2017 s'est ainsi soldée avec une moyenne abaissée à environ 12 flacons demandés par mois, soit moitié moins qu'en 2016 (figure 29).

Cette perte d'attrait des prescripteurs pour la ceftazidime est principalement liée aux modalités de conservation de la molécule, dont la dégradation rapide après décongélation n'offre qu'une fenêtre de conservation de sept jours au réfrigérateur après ouverture. Son utilisation, particulièrement en rétrocession, est dès lors beaucoup plus contraignante pour les patients en ambulatoire. Ils doivent en effet, soit conserver leur traitement au congélateur en prenant garde au risque de variation de température dommageable à la molécule durant le transport jusqu'à leur domicile et en pensant aux temps de décongélation préalables à l'emploi des collyres, ou bien revenir chercher un nouveau flacon de traitement chaque

semaine. Pour illustrer cette problématique, en 2016, 110 flacons de ceftazidime ont été commandés par le service de rétrocession contre seulement 45 en 2017, soit une diminution de 60 % en un an.

La ceftazidime est ainsi concurrencée par d'autres molécules utilisées dans la même visée thérapeutique mais possédant une plus grande souplesse d'emploi. La pipéracilline, ajoutée au répertoire des préparations hospitalières en 2017, semble ainsi en passe de supplanter la ceftazidime, dont les 9 % de part des consommations de 2017 sont désormais talonnés par les 6 % attribués à la pipéracilline (figure 27).

➤ Pipéracilline :

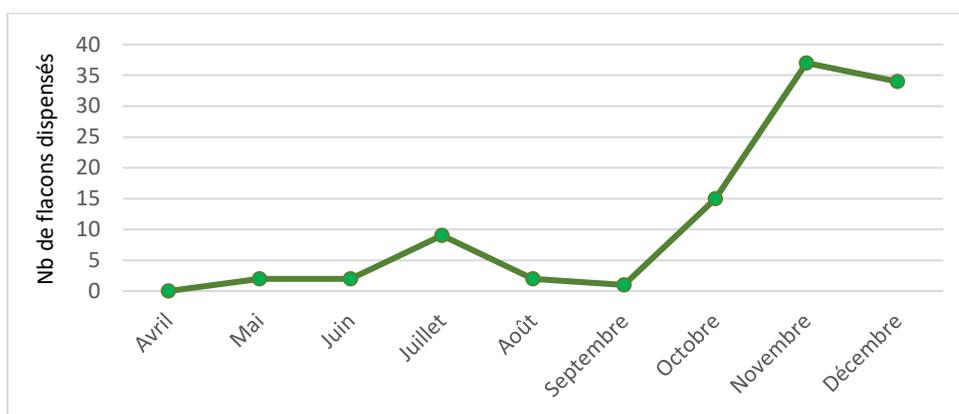


Figure 30 : Évolution mensuelle des consommations de collyres de Pipéracilline en 2017

La pipéracilline semble donc bénéficier de sa plus grande stabilité par rapport à la ceftazidime pour prendre davantage de place dans les prescriptions ophtalmiques. Pourtant, aux débuts de sa production en avril 2017, les commandes ont tardé à décoller avec des consommations moyennes inférieures à 10 flacons par mois (figure 30). Ce démarrage poussif s'explique par les habitudes de prescription systématique de la ticarcilline en traitement d'urgence des kératites bactériennes selon le schéma TGV largement documenté. En l'absence de collyres de ticarcilline sur l'APHM suite à la rupture de matière première en 2015, les sites de l'établissement ont pris le parti de se tourner vers les productions de l'AGEPS pour ce collyre afin de répondre aux besoins.

Un travail d'information de longue haleine a dû être établi avec les ophtalmologistes afin d'homologuer la substitution des collyres de ticarcilline par ceux de pipéracilline produits par l'APHM, qui présentent le même spectre d'activité. La disponibilité immédiate des flacons et

l'argument économique de cette solution ont fini par inverser les tendances de prescription. Sur les derniers mois de 2017, les consommations ont fortement progressé et cette tendance s'accroît encore davantage sur le début d'année 2018 avec vraisemblablement des moyennes de commandes de flacons qui se rapprochent de celles des collyres renforcés les plus utilisés.

➤ Les collyres antifongiques

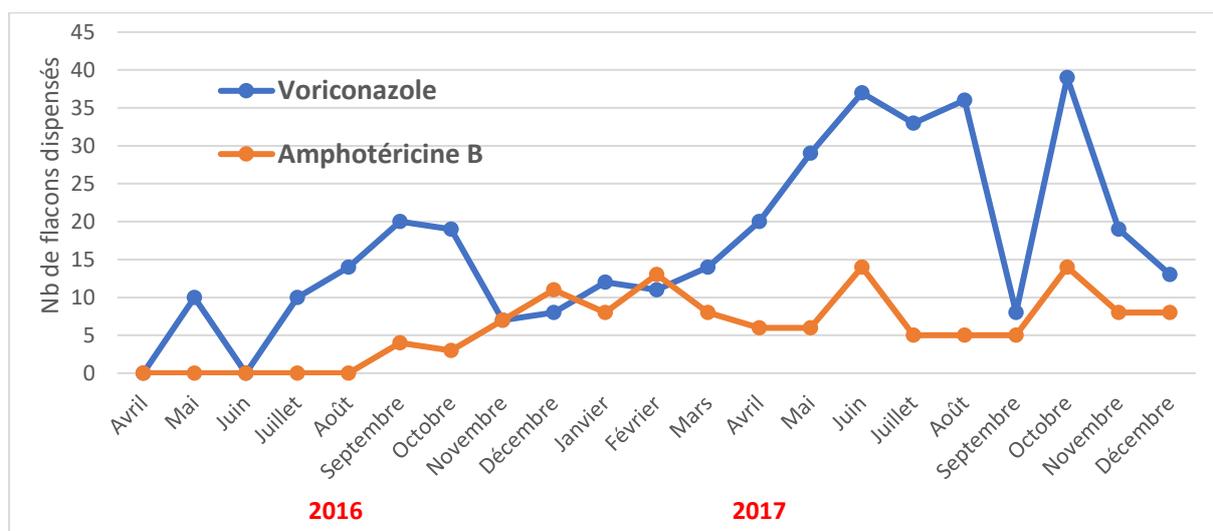


Figure 31 : Évolution mensuelle des consommations de collyres de voriconazole et d'amphotéricine B

Les collyres de voriconazole sont fabriqués depuis avril 2016. En tant qu'unique traitement local renforcé des kératites fongiques, le collyre a rapidement trouvé sa place dans l'arsenal thérapeutique des services d'ophtalmologie, comme en témoigne la progression des consommations. Toutefois, à partir de fin 2016, celles-ci sont ensuite devenues plus fluctuantes (figure 31).

Ce profil de consommation pose évidemment un problème de production puisqu'il est difficile d'anticiper les demandes des mois suivants. En absence d'alternative thérapeutique efficace pour certaines souches fongiques, il reste impératif de pouvoir assurer en permanence la disponibilité du traitement en quantités suffisantes. En revanche, le risque de perte par péremption des produits doit rester une préoccupation au vu de leur coût de fabrication. La longue conservation des collyres de voriconazole laisse heureusement une petite marge de manœuvre pour juguler productions et consommations.

La mise à disposition d'un deuxième traitement oculaire des kératites fongiques par l'amphotéricine B en août 2016 a également été immédiatement suivie d'une hausse de ses demandes pendant les six premiers mois. Par la suite, les consommations ont plutôt plafonné par rapport aux quantités produites, avec une moyenne de seulement huit flacons commandés par mois en 2017. L'amphotéricine B est d'ailleurs la molécule la moins demandée parmi l'ensemble des collyres hospitaliers en 2017. Ces données ont conduit à un réajustement à la baisse des productions au vu des besoins effectifs de l'hôpital.

➤ Néosynéphrine :

Concernant la néosynéphrine, les années 2016 et 2017 ont été relativement contrastées en matière de consommations (figure 32).

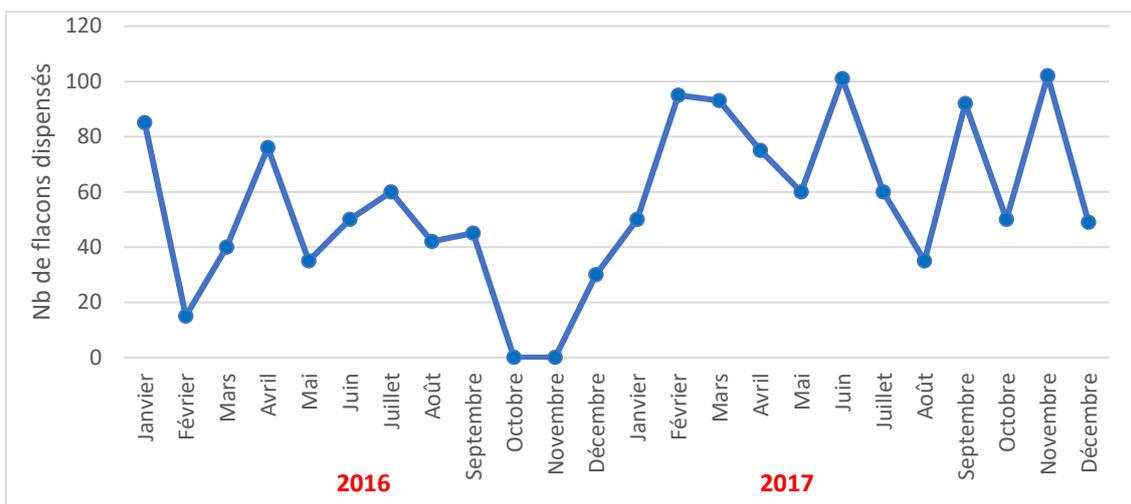


Figure 32 : Évolution mensuelle des consommations de collyres de néosynéphrine entre 2016 et 2017

Les demandes de 2016 ont été le reflet des incidents ayant impacté le circuit de production au cours de l'année. Les consommations ont d'abord pâti des mêmes contretemps que la vancomycine et la gentamicine concernant l'incapacité de contrôles microbiologiques des lots produits jusque fin février. Lors du retour à la normale, les consommations en néosynéphrine sont cependant restées bien en deçà des moyennes de l'année précédente, où, régulièrement, plus de 100 flacons étaient dispensés chaque mois. Il est difficile d'établir une causalité à cette diminution. On peut supposer la poursuite de productions parallèles de préparations magistrales du collyre au niveau des préparatoires des sites demandeurs, ou bien simplement

d'un rééquilibrage des quantités commandées pour se rapprocher de l'utilisation réelle des services.

L'absence totale de commandes à l'automne 2016 est, elle, la conséquence avérée d'une double production intrasite dans les PUI de l'hôpital Nord et de la Conception. En effet, suite à la non-conformité d'un lot produit en août 2016, la pharmacie de Sainte-Marguerite n'a temporairement plus été en mesure de fournir de collyres de néosynéphrine après l'écoulement de son stock restant. Pour pourvoir aux besoins constants de ce produit, le préparatoire a donc dans un premier temps produit ces collyres en préparations magistrales, dispensées de contrôles analytiques et donc immédiatement délivrables. Les sites demandeurs ont ensuite constitués, chacun de leur côté, leurs propres collyres pour approvisionner leurs services. Ces productions annexes se sont cependant poursuivies durant plusieurs mois, indépendamment de la remise à disposition entretemps des préparations hospitalières par l'hôpital Sud. Les lots produits n'ont ainsi pas été consommés et ont fini par périmer. Pour éviter de répéter ces pertes occasionnées, l'ensemble des PUI de l'APHM a été resensibilisé à l'emploi préférentiel de préparations hospitalières contrôlées disponibles sur l'établissement plutôt qu'à la réalisation de préparations stériles en magistrales. Dès le début de l'année 2017, les consommations de préparations hospitalières de néosynéphrine se sont donc rééquilibrées avec un volume de commande plus homogène sur l'année, de l'ordre de 72 flacons par mois.

C. Les consommations par site

En 2014 et 2015, les sites de Nord et de la Timone monopolisaient à parts égales les demandes de collyres fortifiés pour subvenir aux besoins de leurs services d'urgences ophtalmiques. Cependant, en 2015, en termes de demandes totales, l'hôpital Nord devançait largement la Timone au regard de la très forte consommation de collyres de néosynéphrine, nouvellement produits, et non utilisés par les services de la Timone : 1 021 flacons dispensés au total à Nord contre 229 à la Timone. Le site de la Conception sollicitait également un grand nombre de flacon de néosynéphrine (500 unités) pour son service de néonatalogie.

A partir de 2016, avec l'augmentation des productions et des préparations, les quantités commandées par chaque site ont toutes progressé. Toutefois, certains réarrangements de services au sein de l'APHM entre 2016 et 2017 ont ensuite remodulé quelque peu les besoins de chaque site (figure 33).

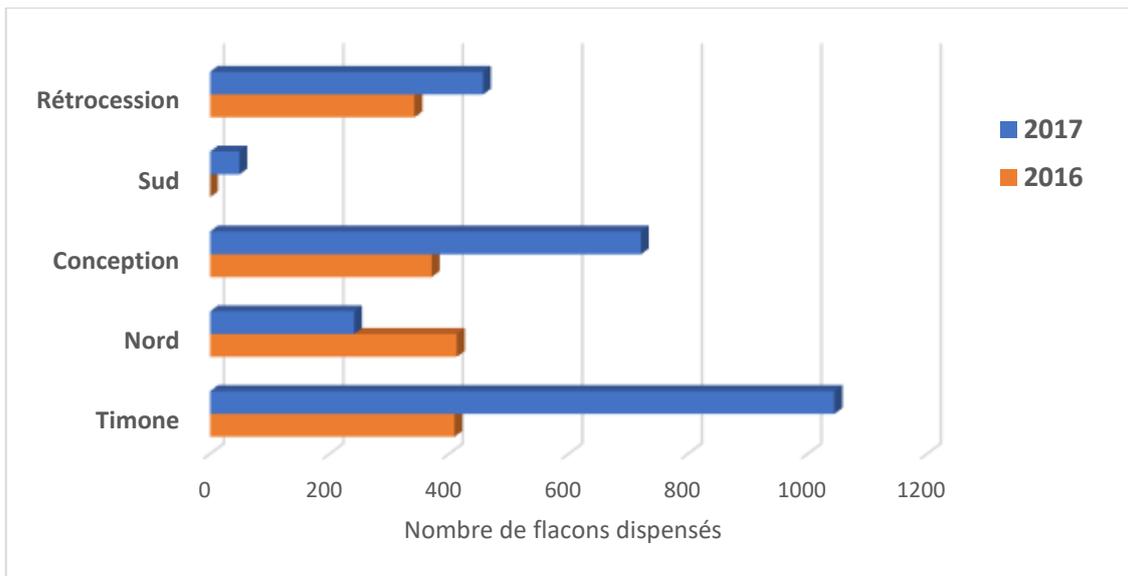


Figure 33 : Consommations totales de collyres par site en 2016 et 2017

Fin 2015, le service de rétrocession de la Conception a commencé à délivrer les préparations hospitalières de l'établissement afin d'honorer les prescriptions des patients non hospitalisés, impactant fortement les commandes de collyres renforcés émanant de leur part : plus d'un quart des demandes totales en 2016 et 2017 (figure 34) contre 3 % auparavant.

La franche réduction des consommations de collyres par l'hôpital Nord au profit de celui de la Timone fait suite, dans un premier temps, au transfert du service des maladies infectieuses de Nord vers la Timone. Or la majorité des collyres fabriqués sont prescrits dans un contexte infectieux. Ensuite, depuis le 1^{er} février 2017, l'APHM a décidé de simplifier la prise en charge de ses urgences ophtalmiques. Jusqu'alors, celles-ci étaient assurées en journée, de 8 heures à 17 heures et du lundi au vendredi, par deux services, l'un situé à la Timone, l'autre à l'hôpital Nord. En dehors de ces horaires d'ouverture, les deux sites assuraient, en alternance, une permanence afin de couvrir les besoins des patients 24 heures sur 24. Depuis début 2017, les deux services restent ouverts la journée mais désormais seul le site d'ophtalmologie de la Timone endosse les urgences survenant après 17 heures ou le week-end, avec donc désormais un volume total de patients supérieur à celui de Nord.

En un an, ces changements ont ainsi réduit de manière significative les besoins en collyres renforcés de l'hôpital Nord : - 67,32 %

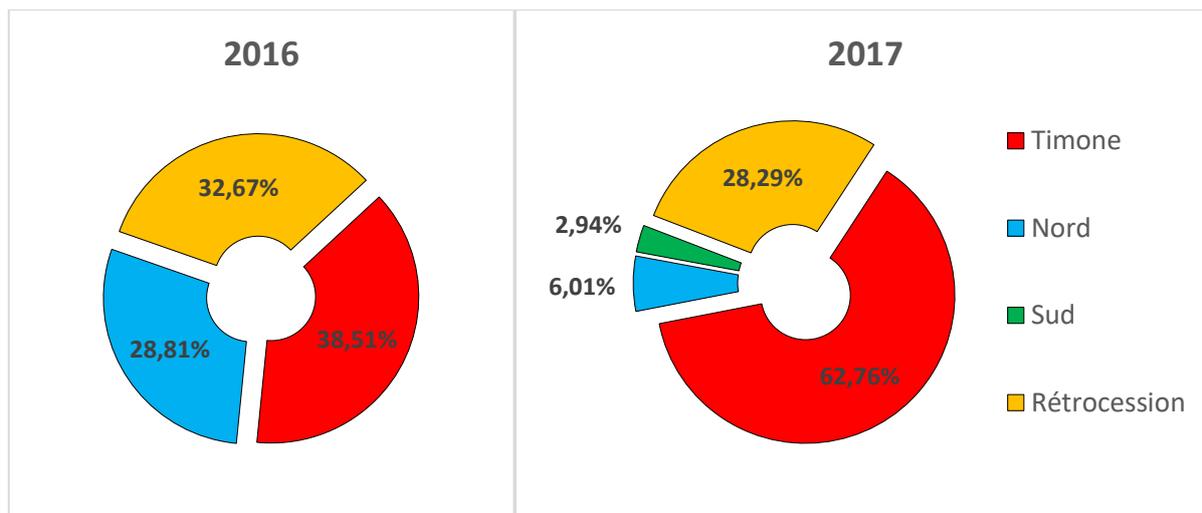


Figure 34 : Proportions des consommations de collyres renforcés de chaque site entre 2016 et 2017

Depuis 2017, les services de gériatrie ont également davantage recours aux collyres renforcés fabriqués sur site pour traiter leurs patients. Ces demandes représentent toutefois une part mineure des consommations totales : 2,94 %.

Concernant la néosynéphrine, les besoins sont partagés entre les services pédiatriques de Nord et de la Conception et restent constants entre 2016 et 2017 avec environ 80 % des flacons à destination de la Conceptions et 20 % pour Nord.

➤ Evolution du nombre de commandes de collyres par site :

Nombre de commandes	2016	2017
Timone	47	73
Nord	35	27
Conception	24	23
Rétrocession	27	55
Sud	0	23
Total	133	201

Tableau XXVI : Nombre de commandes de collyres passées par chaque site en 2016 et 2017

Entre 2016 et 2017, le nombre de commandes a progressé de presque 50 % (48,89 %) compte-tenu de l'addition de nouvelles molécules et de sites à fournir. La Timone est devenue le site privilégié d'échange avec 36,32 % des commandes sur l'année 2017 devant le service de rétrocession (27,36 %) et surtout au détriment de l'hôpital Nord (13,43 %).

Le suivi de l'évolution du nombre de ces commandes est relativement important en raison des coûts de préparation et de livraison induits par chaque demande. L'intérêt d'un regroupement maximal des commandes passées trouve donc pleinement son sens. La progression du nombre de commande de Sud a moins d'impact puisqu'elles n'engendrent aucun frais de transport pour l'APHM.

Il pourrait par exemple être concevable d'envisager un regroupement des commandes de l'ensemble des sites sur un jour fixe de la semaine afin de réaliser une tournée de livraison hebdomadaire unique et de réduire les frais de l'ensemble des dépenses liées à la préparation des commandes. La relative imprédictibilité des besoins de ces collyres (contexte infectieux) et les différents modes d'organisation de chaque site complique cependant cette possibilité.

D. Bilan économique des consommations sur la période 2016 – 2017

1. Services de soins de l'APHM

Les coûts de dispensation des collyres hospitaliers fabriqués à Sud pour les patients hospitalisés sur l'APHM sont estimés en additionnant les coûts de l'ensemble des consommations de chaque site en 2016 et 2017 avec les frais de commande et de livraison qui s'associent à chaque délivrance (tableau XXVII).

Pour l'hôpital Sud, la proximité des services et du préparatoire de fabrication des collyres réduit à néant les frais de livraison. Seuls les frais de préparation des commandes sont pris en compte.

	2016			2017		
	Dépenses en collyre	Frais de commande	Total	Dépenses en collyre	Frais de commande	Total
Timone	2 826,01 €	839,18 €	3 665,19 €	7 740,81 €	1 303,41 €	9 044,23 €
Nord	2 485,47 €	833,36 €	3 318,84 €	1 332,34 €	642,88 €	1 975,22 €
Conception	1 543,29 €	306,67 €	1 849,96 €	2 999,22 €	293,89 €	3 293,11 €
Sud	0	0	0	386,36 €	290,33 €	676,69 €
Total	6 854,77 €	1 979,21 €	8 833,98 €	12 458,74 €	2 530,51 €	14 989,25 €

Tableau XXVII : Dépenses liées à la consommation de préparations hospitalières de collyres de l'APHM

Comme attendu au vu de la forte progression des consommations de préparations hospitalières de collyres entre 2016 et 2017, les coûts liés aux dispensations de ces collyres

aux services de l'établissement se chiffrent à près de 15 000 € en 2017, soit une augmentation de 69,68 % par rapport à l'année précédente.

Les collyres dispensés aux patients de l'APHM ne sont pas facturés directement aux services d'hébergement mais sont comptabilisés indirectement par l'intermédiaire des GHS. Cette absence de facturation directe aux services de soins est pourtant préjudiciable puisqu'elle ne permet pas de valoriser directement les prestations du préparatoire.

2. Service de rétrocession

La tarification des prestations destinées à la rétrocession correspond à leur coût de fabrication auquel s'ajoute la marge réglementaire de 22,00 € par ligne dispensée, soit par type de collyre rétrocedé.

Elle comprend donc dans notre cas, les frais de préparations de nos collyres déterminés dans la partie précédente ainsi que les frais de commandes et de livraisons jusqu'au service. Pour ces derniers, chaque commande passée à l'hôpital de Sainte-Marguerite permet en général d'approvisionner plusieurs patients. Il faut donc établir un tarif moyen de commande pour chaque flacon rétrocedé en divisant les frais annuels totaux de commandes par le nombre de flacons commandés.

Pour 2016, les 24 commandes passées à Sud ont généré un coût de commande de 404,97 € pour un total de 342 flacons commandés, soit un forfait commande de 1,18 € par flacon rétrocedé. En 2017, ce forfait s'élève à 1,53 €.

	Flacons commandés	Forfait commande	Marge forfaitaire	Total
2016	342	1,18 €	22,00 €	10 309,95 €
2017	457	1,74 €		14 010,70 €

Tableau XXVIII : Montant des bénéfices générés par la rétrocession de collyres hospitaliers en 2016 et 2017

Les augmentations du nombre de préparations hospitalières de collyres et de patients pris en charge par le service de rétrocession ont toutes deux contribuées à une progression des gains des ventes de collyres de 35,90 %.

3. Établissements extérieurs

Certains établissements de proximité avec l'APHM, tels que l'hôpital de Laveran, l'Institut Paoli Calmette ou encore l'hôpital Sainte-Musse de Toulon, nécessitent également, de façon ponctuelle, des collyres hospitaliers pour traiter leurs patients.

A l'avenir, devant les potentiels bénéfiques à tirer de cette activité, l'APHM entend donc développer un projet de sous-traitance avec ces établissements afin de leur proposer l'accès à ses préparations hospitalières. Ce type de transactions, formalisées par des conventions avec les établissements concernés, permettrait ainsi de générer des recettes directes sur les productions.

Une grille tarifaire de l'ensemble des préparations hospitalières de l'APHM a ainsi été établie à partir des données économiques détaillées plus haut et est régulièrement mise à jour (annexe 5). Elle est consultable par ces établissements hospitaliers, non en capacité de réaliser eux-mêmes leurs préparations, et qui souhaiteraient donc bénéficier des services de l'APHM pour se procurer les traitements nécessaires à leurs patients. Cette grille se veut volontairement concurrentielle par rapport aux prix proposés par l'AGEPS, qui reste actuellement l'un des seuls centres de recours pour acquérir des présentations non-disponibles au marché, notamment pour des hôpitaux non équipés d'un préparatoire.

Le développement de cette activité pourrait donc représenter un enjeu économique majeur pour l'APHM si elle venait, à plus long terme, à étendre son offre au niveau régional par exemple.

Règlementairement, l'hôpital ne doit tirer aucun profit de la production de préparations magistrales ou hospitalières à destination de ses propres patients. Le rendement de cette activité doit donc être régulièrement réévalué afin d'en limiter les pertes.

Comme nous venons de le voir avec notre production, le développement de la rétrocession peut en revanche générer une plus-value non-négligeable sur les consommations, même si elle est quelque peu amoindrie par les frais de fonctionnement supplémentaires du service afin d'accueillir et de prendre en charge les patients.

A plus long terme, l'engagement de l'établissement dans la voie de la sous-traitance afin d'exporter ses produits permettra de dégager des marges nettement plus fructueuses.

III. Pertes et périmés

La rentabilité de l'activité du préparatoire peut être évaluée à partir du différentiel entre le nombre de flacons produits et ceux consommés. A partir du différentiel obtenu, il convient d'analyser l'origine des pertes de production afin de pouvoir mettre en place des mesures permettant d'y remédier ou au moins de les réduire.

A. Lots non-conformes

Avant d'être libéré, chaque lot de collyre doit satisfaire aux contrôles de qualité requis. En cas de discordance avec les résultats attendus et exigés, le lot est considéré comme non-conforme et doit donc être détruit. Ces refus de lots sont la plupart du temps les conséquences d'erreurs de préparation ou de manipulation des collyres.

Entre 2016 et 2017, six lots ont ainsi été rejetés (tableau XXIX).

Année	Lots refusés		Nombre de flacons	Coût d'un flacon	Coût de la perte
	Molécule	Lots			
2016	Néosynéphrine	PHN31/PHN34	200	4,16 €	831,96 €
	Vancomycine	PHEF31	72	5,96 €	429,45 €
	Ceftazidime	PHCEF2	50	6,41 €	320,65 €
				Total	1 582,07 €
2017	Voriconazole	PHVOR10	48	10,51 €	504,46 €
	Néosynéphrine	PHN47	100	4,16 €	415,98 €
				Total	920,44 €

Tableau XXIX : Pertes liées aux lots de collyres non-conformes en 2016 et 2017

En 2016, un lot de vancomycine a été refusé par le laboratoire du SCQIP pour cause de sous-dosage du principe actif dans la solution de collyre, vraisemblablement suite à un mauvais prélèvement ou une mauvaise homogénéisation de la solution au cours de sa fabrication sous hotte. Un autre problème de sous-dosage est survenu sur un lot de ceftazidime. La faute de manipulation a ici été écartée. L'erreur serait plutôt liée à un délai trop important entre la

fabrication du lot et sa mise au congélateur. Les fortes chaleurs au moment de la préparation (mois d'août) semblent en effet avoir précipité la dégradation de la molécule, particulièrement sensible à la température.

La néosynéphrine a enregistré le plus de refus de lots entre 2016 et 2017. A chaque fois, une contamination microbiologique en est à l'origine. La fréquence de ces contaminations provient du fait que le collyre ne présente aucune activité antimicrobienne intrinsèque par rapport aux autres préparations de collyres, et ne renferme pas non plus de conservateur antimicrobien ajouté à la préparation. Le risque de contamination est donc plus élevé, que ce soit lors de la fabrication, ou lors de la manipulation des flacons en vue des contrôles de stérilité au laboratoire d'hygiène. A chaque fois un germe commensal de la peau, de type *Staphylococcus epidermidis* par exemple, est incriminé, indiquant une origine humaine.

Enfin un lot de voriconazole a dû être détruit en 2017. Une mesure d'osmolarité particulièrement élevée (826 mOsm/kg), et donc incompatible avec une mise en contact avec la surface oculaire, a permis de mettre en évidence un mauvais choix de solvant dans la préparation. En effet, pour diluer le principe actif, du chlorure de sodium avait été utilisé par erreur au lieu de l'eau PPI indiquée par le protocole.

Les coûts engendrés par ces pertes ne sont pas négligeables et prennent rapidement de l'ampleur au vu du nombre de flacons concernés. Des mesures de prévention relativement simples à mettre en place ont donc déjà été appliquées afin de limiter des erreurs souvent évitables :

- Erreurs de préparation : Double contrôle visuel systématique par l'aide-manipulateur des matières premières et excipients sélectionnés pour la fabrication puis des volumes prélevés et injectés sous hotte en cours de préparation.
Un enregistrement écrit de ces vérifications avec visa de l'aide-manipulateur pourrait également renforcer la traçabilité de leur bonne exécution.
- Erreurs de conservation : Stockage rapide des flacons après fabrication dans les conditions prévues, surtout en période estivale, et ajout de packs réfrigérés pour les transports inter-sites

- Erreurs d'asepsie : formation rigoureuse des manipulateurs validée par un TRA avant de commencer à travailler sous hotte

Le dernier type d'erreur est plus difficile à contrôler car plus aléatoire. La bonne connaissance et application des recommandations des BPP en cours de manipulation est le seul garant d'un risque réduit de contamination des productions.

Ces mesures semblent avoir porté leurs fruits : en 2016, 10,36 % de la production totale de collyres a été détruite suite à une non-conformité contre seulement 3,92 % en 2017.

B. Péréemption des produits

La congélation des préparations de collyres a rendu légitime et viable la production de lots en rallongeant considérablement la conservation des flacons fabriqués. Pourtant, si les consommations ne suivent pas le rythme des productions, après quelques mois, les solutions finissent tout-de-même par périmer. Généralement, afin de prendre en compte les fluctuations permanentes et souvent imprévisibles des besoins, un taux de péréemption de l'ordre de 10 % du stock est considéré comme tolérable sans donner lieu à de profonds bouleversements des pratiques de fabrication. Au-delà, une réévaluation des productions semble nécessaire pour réduire les pertes générées.

En 2016 et 2017, 2 288 et 3 402 flacons de collyres ont respectivement été libérés après contrôles. Le tableau XXX montre les pertes liées aux péréemptions de ces collyres.

Molécule	2016			2017		
	Flacons périmés	Taux de péréemption	Pertes estimées	Flacons périmés	Taux de péréemption	Pertes estimées
Vancomycine	67	15,65%	399,63 €	19	3,24%	113,33 €
Gentamicine	38	8,19%	257,58 €	50	9,78%	338,92 €
Ceftazidime	67	29,91%	429,68 €	198	52,66%	1 269,79 €
Voriconazole	38	26,76%	399,36 €	41	12,73%	430,89 €
Néosynéphrine	541	57,01%	2 250,46 €	285	24,55%	1 185,55 €
Amphotéricine B	46	56,79%	595,46 €	92	41,07%	1 190,93 €
Pipéracilline	0	0,00%	0,00 €	89	40,09%	768,51 €
Total	797	34,83%	4 332,17 €	774	22,75%	5 297,91 €

Tableau XXX : Pertes liées aux flacons de collyres périmés en 2016 et 2017

De manière générale, les proportions de périmés de la quasi-totalité des molécules ont été améliorées ou au moins stabilisées entre 2016 et 2017. Le taux de péremption global, plutôt élevé en 2016, où plus d'un tiers de la production a été perdu (34,83 %), est passé à moins d'un quart en 2017 (22,75 %). Le coût de ces pertes est pourtant supérieur en 2017 en raison des plus grands volumes produits et des pertes plus importantes en termes de nombre de flacons pour les collyres les plus coûteux.

Cependant, force est de constater que les taux de pertes de certaines molécules restent encore assez conséquents et mettent en jeu des montants non-négligeables. Parmi les points positifs, on notera que les molécules sur lesquelles on dispose de davantage de recul concernant les pratiques de prescription et donc les consommations (vancomycine, gentamicine) présentent les taux de péremption les plus faibles et les seuls inférieurs à la barre des 10 % en 2017.

Au contraire, les molécules dont les productions ont débuté durant la période observée ont tendance à enregistrer des pertes importantes sur leurs premiers lots produits, le temps que la mise à disposition des collyres soit effectivement répercutée sur les prescriptions des services. Entre 30 à 60 % des productions des collyres concernés ont ainsi été détruites en 2016. Leurs productions en 2017 ont connu des trajectoires diverses.

Le voriconazole a vu ses pertes considérablement chuter pour atteindre un total plus honorable de 12,73 % de périmés. L'amphotéricine B, caractérisée par le taux le plus élevé de péremptions parmi les collyres renforcés en 2016, a également marqué un recul au niveau de ses pertes. Elles restent toutefois encore très importantes surtout au regard du prix unitaire du collyre. Dès l'été 2017, une diminution de la taille des lots fabriqués, passant de 60 à 40 unités produites, a été instaurée pour tenter d'endiguer ces pertes.

Enfin, la ceftazidime a été le seul collyre dont le taux de péremption a significativement progressé entre 2016 et 2017. Cette augmentation est la conséquence directe de la chute marquée de ses consommations en 2017. Là aussi, une réduction de la taille des lots a été entreprise courant 2017. Toutefois, considérant la perte d'intérêt des prescripteurs à l'égard de la molécule, une solution plus radicale d'arrêt complet de la production sera peut-être à envisager à l'avenir.

La pipéracilline a engendré des pertes importantes au cours de sa première année de production en 2017. Cependant, au vu de la tendance à la progression très nette de ses

consommations, on peut s'attendre à une amélioration de cette statistique voire même envisager pour cette molécule une augmentation des quantités produites par lot.

Pour finir, les pertes occasionnées par la néosynéphrine en 2016 s'expliquent davantage par les problématiques de préparations sur l'année que par un mauvais ajustement des productions. Les pertes relevées en 2017 sont certes encore supérieures à 20 % mais elles sont surtout le reflet de la difficulté à anticiper les besoins plus aléatoires des services de pédiatrie. Le coût de production relativement faible de la préparation permet également de tolérer une plus grande amplitude de pertes. D'autre part, une réduction de taille des lots ne semble pas être une solution satisfaisante étant donné les moyennes de consommations mensuelles requises.

⇒ Les montants totaux des pertes annuelles (périmés et non-conformités) se chiffrent donc à :

- 5 914,23 € pour l'année 2016
- 6 218,35 € pour l'année 2017

La péremption de flacons et la non-conformité des lots ont ainsi occasionné une perte économique de 31,93 % en 2016 et 24,83 % en 2017 par rapport au coût de production global. Leur impact justifie donc encore une fois l'attention particulière à porter à la formation des manipulateurs et la gestion des stocks de collyres.

C. Flacons de contrôles

Pour chaque lot produit, le nombre de flacons libérés après contrôles et donc à disposition des services est toujours inférieur au nombre de flacons produits au départ. En effet, pour chaque lot, un certain nombre d'unités est destiné aux contrôles de qualité : un flacon pour le SCQIP, 2 à 5 flacons pour le laboratoire d'hygiène selon la taille du lot produit. Un flacon est également conservé au sein de l'échantillonnage du préparatoire. Chaque lot est donc forcément amputé d'une partie de sa production, ce qui engendre une perte économique indirecte mais irrémédiable pour l'établissement.

Le taux de ces pertes est immuable d'une année sur l'autre. Il représente en moyenne 10 % de chaque production.

Afin de répercuter ces pertes, un correctif peut être appliqué sur le prix unitaire des flacons de collyres délivrés. Ce correctif est directement proportionnel au nombre de flacons impactés par la mise à l'écart de la production. Ainsi, par exemple, pour un lot de 100 unités produites, dont sept sont réservés aux contrôles ou à l'échantillonnage et donc non facturables, un correctif de 10,75 % (100/93) sera ajouté au prix de chaque unité libérée.

- L'application de tels correctifs permettrait de gagner 262,52 € pour l'exercice 2016 et 348,82 € pour 2017 sur la seule activité de la rétrocession, soit un surplus annuel d'environ 2,5 % par rapport aux tarifs non corrigés des collyres.

IV. Estimation des économies générées sur la période 2016-2017

A. Autonomie de préparation

L'APHM a choisi de s'engager dans la réalisation de ses propres productions de collyres hospitaliers au détriment du partenariat existant auparavant entre l'établissement et l'AGEPS qui lui fournissait alors l'essentiel des traitements ophtalmologiques renforcés.

Cette voie, bien que coûteuse initialement dans sa mise en œuvre, apporte aujourd'hui des garanties financières particulièrement intéressantes. Pour s'en convaincre, il suffit de simuler les coûts de revient annuels en 2016 et 2017 de la consommation de collyres hospitaliers si l'APHM était toujours contrainte de se procurer ces produits auprès de l'AGEPS.

Cette hypothèse nécessite certes quelques extrapolations :

- Les consommations relevées en 2016 et 2017 partent du principe de la disponibilité immédiate des préparations prescrites. En cas de recours à des préparations provenant uniquement d'un fournisseur extérieur, les coûts sont d'emblée reconnus comme sensiblement supérieurs et l'emploi de ces produits serait ainsi peut-être moins systématique. Les consommations considérées dans notre simulation sont donc sans doute surévaluées par rapport à une situation en conditions réelles.

- Les collyres de gentamicine sont substitués par des collyres d'amikacine, unique aminoside produit par l'AGEPS.
- De même, la ticarcilline, produite par l'AGEPS, remplace la pipéracilline de l'APHM.
- L'amphotéricine B est utilisé dans le collyre de l'AGEPS sous sa forme liposomale qui s'avère nettement plus onéreuse que sa forme libre dispensée par l'APHM.
- L'AGEPS ne propose pas de collyres de néosynéphrine. Elle dispose à la place, à titre de collyre mydriatique destiné à la population pédiatrique, un mélange de tropicamide et de phényléphrine à 2,5 %. Ce protocole n'étant pas validé par les ophtalmologistes de l'APHM, on négligera la part de la néosynéphrine pour le compte de notre comparatif.

Malgré ces biais, la comparaison du coût des consommations de collyres à l'APHM entre une production exclusivement interne à l'établissement et la sous-traitance à un fabricant externe comme l'AGEPS offre néanmoins un verdict sans appel (tableau XXXI).

Produit	Prix unitaire AGEPS*	Consommations APHM 2016	Coût 2016	Consommations APHM 2017	Coût 2017
Vancomycine 5%	73,46 €	397	29 163,62 €	521	38 272,66 €
Amikacine 3%	67,39 €	410	27 628,26 €	522	35 175,49 €
Ceftazidime 5 %	90,00 €	88	7 920,00 €	271	24 390,00 €
Voriconazole 1%	225,27 €	142	31 988,34 €	149	33 565,23 €
Amphotéricine B liposomale 0,5%	215,48 €	25	5 387,00 €	100	21 548,00 €
Ticarcilline 0,66%	64,64 €	0	0,00 €	102	6 593,28 €
Total		1062	102 087,22 €	1665	159 544,66 €

*Les prix de l'AGEPS sont considérés TTC et tels que négociés avec l'APHM pour l'année 2017

Tableau XXXI : Coûts de revient annuels d'achats de collyres hospitaliers pour l'APHM en cas de fourniture exclusive auprès de l'AGEPS

A ces sommes, il reste encore à ajouter les frais de livraison ainsi que le temps en personnel consacré à la passation puis à la réception de ces commandes dans chaque PUI de l'établissement.

A titre de comparaison, le tableau XXXII reprend les coûts de la production interne de collyres hospitaliers à l'APHM hors néosynéphrine. Afin qu'ils soient exhaustifs, ont été rajoutés les frais annuels annexes inhérents aux préparations, à savoir les TRA qui valident annuellement la formation des internes aux manipulations ainsi que les dépenses dues au lancement de nouvelles préparations. L'année 2016 a été marquée par la préparation de trois nouvelles molécules (voriconazole, ceftazidime et amphotéricine B) d'où la somme conséquente de ce pôle de dépense. En 2017, seule l'introduction des collyres de pipéracilline a demandé de tels frais.

	2016	2017
Production des collyres renforcés	13 030,72 €	19 812,05 €
Frais de commandes	2 055,89 €	2 853,05 €
TRA	802,36 €	802,36 €
Études de lancement	10 544,55 €	3 624,82 €
Total	26 740,19 €	27 505,15 €

Tableau XXXII : Coûts de revient totaux de l'activité de préparations hospitalières de collyres internes à l'APHM

⇒ En 2016, la réalisation autonome des préparations hospitalières de collyres a permis une économie de 73,80 % à l'APHM par rapport à une dépendance à l'AGEPS pour la fourniture de ces produits. En 2017, avec la progression des besoins, le solde en faveur de l'APHM est supérieur à 130 000 € sur l'année, soit 82,77 % de différence.

Le parallèle des deux approches de préparation qui s'offrent aux établissements hospitaliers, à savoir, soit d'assumer ses propres productions ou de les acquérir auprès d'un fournisseur agréé, offre un constat implacable. L'accroissement de la demande amplifie même la rentabilité de la voie de préparation en interne.

Les investissements initiaux de mise en place et d'organisation d'un circuit de préparation de qualité au sein de l'établissement peuvent déclencher quelques réticences, mais rapidement l'importance de ces frais s'estompe et l'établissement tire des bénéfices non négligeables de la maîtrise de ses besoins et de son activité. Par exemple, dans le cas de l'APHM, en supposant une consommation 2018 semblable à celle de 2017, les études de stabilité ayant toutes été effectuées pour les collyres produits, une économie supplémentaire de près de 4 000 € sera donc réalisée.

D'autant que certains aménagements du circuit en place peuvent amener à encore davantage d'économies sur les années suivantes :

- La poursuite de l'augmentation de l'activité va entraîner une augmentation du nombre de lots produits ou de la taille des lots avec une baisse des frais indirects sur chaque préparation
- Le développement de la sous-traitance va permettre de réaliser des marges supplémentaires sur la production
- L'analyse de l'efficacité actuelle du circuit de préparation devrait permettre de dégager des solutions afin de réduire davantage les temps de fabrication ou de préparation des commandes de collyres, diminuant de fait les coûts en personnel liés à l'activité ainsi que les taux de pertes actuels de flacons par péremption
- L'adoption de diverses petites mesures, telles que la réduction du nombre de commandes passées par les sites, l'application d'un coût corrigé des collyres pour tenir compte des flacons de contrôles perdus à l'utilisation, et dont les revenus semblent pourtant négligeables en soi, permettrait, une fois additionnées bout à bout, d'obtenir une baisse significative des montants mis en jeu dans le circuit des préparations de collyres.

B. Adoption d'un préparatoire unique

Le virage progressif dans la voie d'un préparatoire unique et l'abandon des préparations magistrales, réalisées auparavant sur chacun des quatre sites de l'établissement, au profit de l'avènement des préparations hospitalières a contribué à améliorer l'équilibre financier de l'activité de préparation sur l'APHM.

De la même manière que précédemment, en considérant l'organisation actuelle du circuit de préparation des collyres hospitaliers, il est possible, sans même chiffrer les données, de mettre en évidence les bénéfices de cette réorganisation par rapport à la réalisation de préparations magistrales de collyres à la demande sur chaque site de consommation (Timone, Nord, Conception, Sud).

➤ Coûts de fabrication :

La multiplication du nombre de sites de production entraîne nécessairement une réduction conséquente de la taille des lots produits. Ces petits volumes diminuent certes les frais en matières premières et en matériel, toutefois ils influent peu sur le poste de dépense majoritaire (mis à part dans le cas de molécules particulièrement onéreuses), à savoir les frais de personnel. En effet même en produisant un nombre plus faible de flacon, certaines étapes de production (nettoyage de la hotte, désinfection du matériel, habillage...) sont irréductibles quelle que soit la préparation. De même, les forfaits habillage et nettoyage demeurent identiques. Ainsi, le coût de fabrication au flacon ne diminue pas proportionnellement à la taille du lot.

➤ Coûts d'équipements :

Les équipements de préparation, notamment la hotte à flux laminaire, doivent être présents et fonctionnels sur chaque site amené à réaliser des préparations de collyres. Les frais liés à l'amortissement, les maintenances et contrôles environnementaux relatifs à ce matériel sont donc multipliés par quatre sur l'année. De plus, en fractionnant le nombre de préparations à l'année entre les différents sites, ces coûts annuels seront donc répartis sur un plus faible nombre de préparations par site et vont avoir un impact plus conséquent sur les unités produites.

➤ Frais de fonctionnement :

Là aussi, l'augmentation du nombre de sites de production multiplie ces coûts, du reste incompressibles.

➤ Frais de contrôles :

Ce type de frais constitue la seule vraie économie par rapport au circuit actuel ; les préparations magistrales n'étant pas soumises à ces contrôles. En revanche, les préparations dispensées y perdent en sécurité d'utilisation.

➤ Frais de commande et de transport :

Ici aussi, la proximité des sites avec les services consommateurs de préparation permet d'épargner ces dépenses. La stabilité des préparations magistrales n'étant pas établi, aucun stock de préparation n'est recommandé et aucun réétiquetage des flacons n'est donc nécessaire au moment de leur dispensation.

Pour illustrer concrètement le retentissement de ces frais en conditions réelles, nous prendrons l'exemple de la fabrication d'un lot de 12 collyres de vancomycine, réalisés en préparation magistrale sur un des sites de l'établissement. Le tableau XXXIII compare l'ensemble des coûts directs et indirects.

	Préparation magistrale	Préparation hospitalière
Nombre de flacons par lot	12	72
Coût de fabrication	67,52 €	164,28 €
Forfait habillage	4,19 €	
Forfait nettoyage	5,65 €	
Amortissements	1,64 €	3,93 €
Maintenances/Contrôles	56,44 €	33,20 €
Frais de fonctionnement	18,65 €	19,30 €
Contrôles analytiques	0,00 €	48,83 €
Contrôles de stérilité	0,00 €	91,80 €
Coût par lot	154,09 €	371,18 €
Frais de structure	15,70%	
Coût total par lot	178,28 €	429,45 €
Coût par flacon	14,86 €	5,96 €

Tableau XXXIII : Comparaison des coûts de production de préparations magistrales et hospitalières de collyres de Vancomycine

Le coût au flacon des préparations hospitalières de collyres de Vancomycine, détaillé dans la seconde partie de ce travail, nous revenait à 5,96 €. Par comparaison, sans l'instauration du préparatoire unique sur l'APHM, ce même collyre lui en coûterait 14,86 € au flacon, soit plus du double du prix, pour un volume de production six fois moindre.

Ramené à l'échelle d'une production annuelle complète, l'absence de frais de commande et de livraison ne permet pas de compenser cette différence de prix au flacon.

Le choix du préparatoire unique et du développement des préparations hospitalières au sein même de l'APHM se révèle donc de loin le plus judicieux sur le plan financier et surtout, il apporte un gage de sécurité supplémentaire quant à la qualité des produits préparés.

La valorisation de l'activité du préparatoire permet de se rendre compte des sommes engagées dans le développement d'une telle production et sa part non négligeable sur le budget annuel de la pharmacie, surtout si elle venait à se développer davantage.

Ces coûts sont pour la plupart incompressibles : achats de matières premières, des consommables, mise en place de nouvelles préparations... Pour les autres pôles de dépenses, des pistes sont actuellement en cours d'exploration afin de trouver des moyens de les réduire à long terme.

PARTIE 4 : PISTES D'AMÉLIORATIONS ET PERSPECTIVES FUTURES

L'analyse du circuit de préparations hospitalières actuel de l'APHM permet de dégager les secteurs sur lesquels des améliorations immédiates peuvent être envisagées afin d'en tirer, certes un gain économique mais non sans perdre de vue la qualité des prestations fournies. D'autres projets de plus grande envergure sont également à l'étude afin d'apporter une plus-value à l'activité de préparation de l'établissement.

I. Améliorations à court terme

A. Logiciel de gestion des préparations

La traçabilité papier des lots de préparations depuis leur fabrication jusqu'à leur dispensation constitue une charge de travail importante et surtout un risque majeur d'erreurs de retranscription des données ou d'égarement de documents. L'informatisation intégrale de ces dossiers permettrait de s'affranchir en grande partie de ces risques et donc de sécuriser le circuit. Une étude menée sur les pratiques en matière de préparations hospitalières de PUI françaises, belges et suisses montre effectivement au sein des PUI sondées que l'informatisation de leur processus de préparation permettrait de réduire de 50 à 98 % la survenue d'incidents recensés (67).

Jusqu'à présent, les PUI avaient plutôt tendance à se tourner vers des outils créés en interne, prenant souvent la forme de fichiers Excel, d'accès non-sécurisés, à l'intérieur desquels les données sont compilées manuellement, et souvent a posteriori des activités exécutées.

A la pharmacie de Sainte-Marguerite, une base a été conçue en 2015 à partir du logiciel Access® afin d'archiver les lots de collyres fabriqués, de maintenir en quarantaine les lots en attente des résultats de contrôles, et de tracer chaque dispensation avec un calcul automatique des dates de péremption, apposées sur des planches d'étiquettes éditées en même temps que le bordereau de livraison. Cette initiative, qui a par ailleurs fait l'objet d'une publication (68), a considérablement facilité les démarches administratives liées à la production de lots et à la préparation des commandes. Cependant, cette base est rapidement devenue obsolète.

L'application a en effet présenté certains bugs irrémédiables au niveau des paramètres d'étiquetage. D'autre part, le logiciel Access® demande une prise en main peu évidente pour les non-initiés. De ce fait, les nouvelles préparations ajoutées au catalogue après la création de la base n'ont pas pu y être intégrées. Puis, au final, la pharmacie a perdu la licence d'accès au logiciel et la base a donc été peu à peu abandonnée à l'usage par défaut de maintenance.

Ce type d'application ne satisfait toutefois pas entièrement aux exigences des BPP puisqu'elles ne permettent pas un enregistrement en temps réel des données de préparation. Pour y parvenir, de plus en plus de concepteurs se sont penchés ces dernières années sur les pratiques et règlementations de pharmacie hospitalière pour développer des logiciels professionnels spécifiques dédiés exclusivement à la gestion des préparations magistrales et hospitalières, en dehors des préparations de chimiothérapie ou de nutrition parentérale, davantage ciblés auparavant pour la gestion de leur circuit (69).

➤ Avantages :

- Enregistrement des matières premières et excipients utilisés pour chaque préparation par un système de lecture de code-barre ou de data-matrix
- Enregistrement des mesures effectuées durant la préparation grâce à une connexion directe entre le logiciel et les différents équipements de préparation (balances...)
- Suivi en réseau de la conformité et donc de la libération d'un lot grâce à un système d'interactivité entre la pharmacie et les laboratoires de contrôle
- Gestion des stocks des matières premières et consommables avec seuils minimums de commandes
- Gestion des stocks des préparations et alertes sur les péremptions de produits
- Informatisation des ordonnanciers de fabrication et de dispensation, avec suivi possible de la productivité du préparatoire grâce à l'outil statistique du logiciel
- Facturations des préparations dispensées

- Archivage des données enregistrées

L'acquisition d'un logiciel de préparation permettrait également de s'affranchir en partie d'une des principales problématiques techniques toujours en suspens concernant notre activité de préparation de collyres. En effet, aucun des collyres ne peut se distinguer les uns des autres en raison de leur conditionnement parfaitement identique (hormis peut-être l'amphotéricine B de couleur jaunâtre plus caractéristique). Seule la dénomination de la molécule figurant sur l'étiquette apposée sur le flacon permet de les identifier, d'où un risque de confusion des produits notamment au moment des dispensations, lors de l'étape de réétiquetage simultané de plusieurs types de collyres. Plusieurs solutions ont déjà été envisagées mais aucune ne s'est avérée concluante pour des raisons pratiques voire techniques :

- Utilisation de flacons de couleurs différentes : la palette de couleurs disponibles chez les fournisseurs est trop limitée par rapport au nombre de collyres produits. Les flacons sont, de plus, proposés à des tarifs supérieurs au matériel actuellement utilisé, livrés le plus souvent sans embout compte-goutte, à acquérir séparément, et surtout, non stériles. Les frais liés à leur traitement avant utilisation par le service de stérilisation de l'APHM sont incompatibles avec les délais et les quantités de production exigées.
- Apposition de pastilles de couleur sur les flacons : ni l'étendue des couleurs disponibles, ni le prix de ces articles ne constituent un frein à cette solution qui s'avère pourtant impraticable. En effet, le stockage des flacons de collyres dans des conditions humides, au réfrigérateur ou au congélateur, entraîne le décollement des pastilles autocollantes, déjà pénibles à coller sur chaque flacon en fin de production.

Le logiciel de préparation offrirait ainsi la possibilité de personnaliser les modèles d'étiquettes de chaque collyre permettant de les repérer plus facilement.

La gestion informatisée des données évite également de devoir s'astreindre à l'exercice fastidieux de calcul des coûts de chaque préparation. Les logiciels sur le marché prévoient en effet un module de tarification des préparations fabriquées avec mise à jour automatique des sommes lors de changement de marchés ou de prix.

Certaines suites de logiciels proposent également une compatibilité avec les applications déjà implantées sur l'établissement. Par exemple, la société Computer Engineering® a développé le logiciel Prep's® qui peut parfaitement s'intégrer et communiquer avec l'outil de prescription Pharma® déployé sur l'APHM.

➤ Inconvénients :

- Coût initial d'installation du logiciel : de l'ordre de plusieurs milliers d'euros
- Paramétrage initial du logiciel, connectivité entre sites et entre équipements à valider
- Temps de formation au logiciel à prévoir pour l'ensemble des opérateurs
- Importants frais de mises à jour et de maintenances
- Pertes d'informations en cas de pannes informatiques ou de bugs du logiciel

Le logiciel n'est également d'aucun recours contre les fautes d'asepsie des manipulateurs ou le non-respect des conditions de stockage des préparations. Une vigilance accrue et une formation rigoureuse des opérateurs doit subsister malgré l'apport de l'informatique.

⇒ L'acquisition d'un logiciel de gestion des préparations apporte donc un gain de temps considérable sur l'activité de préparation ainsi qu'un suivi sécurisé de l'ensemble des étapes du circuit. Les contraintes économiques liées à son utilisation tendent pour le moment à privilégier des outils internes d'aide à la préparation exempts de frais. Cependant, les velléités de développement prochaines de l'activité de préparation sur l'établissement gagneront à se voir doter d'une application informatique professionnelle nettement plus performante.

B. Évolution des équipements de production

L'acquisition d'équipements récents, adaptés et économiques contribue également à améliorer la qualité des produits fabriqués.

1. Utilisation de systèmes clos

Actuellement les opérations de prélèvement et de reconstitution des préparations sous hotte se font au moyen d'aiguilles - dont certaines font aussi offices de prises d'air - qui présentent un risque de piqûre pour les opérateurs et de contamination pour la préparation puisque ces systèmes exposent temporairement les solutions à l'air environnant durant les manipulations. La tendance, déjà largement retrouvée pour les reconstitutions de cytotoxiques, est donc à leur préférer l'emploi de systèmes fermés. De nombreux mécanismes sont disponibles sur le marché (figure 35) : trocards munis d'une prise d'air intégrée (Spyke[®]) ou connectiques sécurisées (Spiros[®]).



Figure 35 : Présentation de systèmes clos : Spike[®] sécurisé (photo de gauche) et système Spiros[®] (photo de droite)

L'inconvénient majeur de ce type de dispositif réside évidemment dans leur coût supérieur au matériel actuellement utilisé. D'autant que leur emploi nécessite une modification de l'ensemble des protocoles et, par voie de conséquence, la revalidation de ces protocoles par la réalisation d'un TRA pour chacune des préparations concernées. De plus, ce type d'équipement est totalement inadapté à certains conditionnements tels que les présentations en ampoules de certains principes actifs comme la gentamicine. Enfin, selon le système retenu, il faut également d'assurer de leur compatibilité avec les raccords des poches de soluté actuellement utilisées, sans quoi un changement de marché pour celles-ci sera inéluctable.

2. Acquisition d'une pompe de remplissage

Une autre solution pour faciliter les conditions de préparations sous hotte consiste à automatiser les étapes de reconstitution des principes actifs et de remplissage final des flacons de collyre à l'aide d'une pompe de remplissage placée sous la hotte. Ce système permet de programmer les volumes à prélever et à injecter et de sécuriser ainsi ces processus.

En revanche, à nouveau, cette technique convient peu à des conditionnements en ampoules. Un risque de contamination de la préparation subsiste également au moment de la fermeture de chaque flacon rempli qui reste manuelle. Enfin, bien évidemment, le coût initial d'un tel équipement reste important même s'il épargne de certains frais de matériel (aiguilles, filtres...) et réduit les temps de manipulation. Son utilisation reste aussi sujette à une revalidation des process de fabrication.

Dans l'optique d'une progression importante de l'activité et des tailles de lots, il présente toutefois une option plus confortable pour les manipulateurs et plus rentable pour la préparation (70) (71).

3. Robots de préparation

Les robots de préparation sont pour le moment davantage développés en vue de réaliser des doses standards de solution de cytotoxiques ou de nutrition parentérale (72). Leur usage est encore peu répandu et de nombreuses interrogations subsistent quant à leur fiabilité et leur rendement.

Toutefois, à l'avenir, il n'est pas exclu d'envisager le recours à de tels équipements pour la fabrication de tous les types de préparations retrouvées en milieu hospitalier. Leur coût à l'achat et en consommables reste à présent relativement prohibitif.

⇒ La revalorisation de l'activité du préparatoire doit profiter au renouvellement des équipements dédiés aux préparations afin d'éviter d'atteindre un stade de vétusté engendrant des coûts de maintenances supplémentaires. Le préparatoire doit également avoir les moyens de pouvoir se doter du matériel le plus performant pour assurer une production quantitative et qualitative.

C. Optimisation des conditions de transport et de délivrance des collyres

➤ Transport en conditions isothermes :

Le circuit actuel des préparations hospitalières sur l'APHM impose un transport et une arrivée des collyres préparés à l'état congelé au service de rétrocession de la Conception. Les conditions actuelles de transport des collyres (sachets plastiques et poche de glace) offrent peu de garanties de maintien de l'état congelé surtout compte tenu des températures estivales de la région. Par conséquent, est actuellement à l'étude l'acquisition d'équipements permettant de mieux appréhender les conditions climatiques.

Des devis ont ainsi été établis afin que la PUI de Sud puisse se munir de sacoches de transport isothermes réutilisables et exclusivement dédiées au transit de ses collyres vers le service de rétrocession pour commencer.

Au regard des données actuelles, le prix unitaire d'une sacoche reviendrait à 31,20 € hors taxes. En tenant compte d'un ratio de 1 à 2 commandes par semaine de la rétrocession et des aléas de turn-over des sacoches entre les 2 sites, on peut imaginer l'achat de trois articles dans un premier temps, soit un coût hors taxes de 93,60 €. Amorti à l'année, ces sacoches ajouteraient donc un montant de 1,99 € par commande passée, incitant peut-être également à réduire le nombre de commandes passées. Pour 10 flacons commandés, une majoration de 0,20 € au maximum est ainsi retenue pour entériner l'utilisation de ces équipements, soit un montant somme toute raisonnable au vu de l'intérêt indéniable qu'ils représentent pour la qualité et l'intégrité des préparations concernées.

➤ Sécurisation du conditionnement :

Toujours dans le cadre de la rétrocession, la problématique du conditionnement identique de tous les flacons de collyres fabriqués induit tout particulièrement un risque de confusion des molécules, surtout chez des patients nécessitant de venir récupérer parfois deux ou trois types de collyres différents selon leur pathologie. Aussi, la solution actuellement à l'étude est de suivre le modèle de l'AGEPS, à savoir le surconditionnement des flacons de collyres remplis dans des étuis cartonnés pré-imprimés spécifiques à chaque type de collyre (figure 36).



Figure 36 : Présentation des emballages cartonnés secondaires des collyres hospitaliers dispensés par l'AGEPS

Ces emballages comportent évidemment un coût supplémentaire s'élevant à 2,20 € hors taxes par unité, auquel s'ajoute des frais de 80 € d'outillage pour la conception de 500 cartons (pour rappel, 457 flacons ont été dispensés à la rétrocession en 2017).

L'impact de ce coût n'est certes pas négligeable mais il est atténué par la marge réalisée sur les prestations de la rétrocession. Surtout, il apporte un degré de sécurité bien plus sensible pour les patients en ambulatoire livrés à eux-mêmes pour la gestion de leur traitement et notamment les personnes âgées qui ont parfois des difficultés à déchiffrer les seules étiquettes des flacons de collyre. Ces dispositifs de conditionnement permettent dans le même temps de pouvoir y glisser les notices d'utilisation des traitements et d'éviter ainsi leur égarement.

⇒ L'amélioration des prestations du préparatoire génère donc parfois des coûts qui ne découlent pas forcément directement du processus de fabrication mais qu'il faut savoir accepter lorsque le bénéfice final pour le patient prévaut.

D. Réalisation des préparations par les PPH

Depuis 2017, une initiative de formation aux préparations stériles pour les PPH a été entreprise. A terme, les préparateurs vont ainsi suppléer les internes en pharmacie pour les

manipulations sous hotte, afin de leur dégager davantage de temps pour la planification et l'organisation de l'activité du préparatoire.

Pris seul, l'impact économique de cette mesure peut paraître relativement modeste :

- Coût en personnel des manipulations annuelles (soit 170 H) + TRA de qualification :
 - Par un interne en pharmacie : 4 129,86 €
 - Par un PPH : 3 884,74 €

⇒ Le préparatoire gagne donc 245,12 € par an en remplaçant les internes par les PPH pour les opérations de préparation sous hotte.

Au-delà de ce gain, le moindre turn-over des préparateurs formés au sein de la PUI par rapport à la rotation permanente, chaque semestre, des internes confère également un gain de sécurité supplémentaire quant à la formation du personnel. En effet, les internes se formant entre eux, le risque d'une erreur de transmission ou d'une omission de certaines informations au moment de la formation initiale du nouvel interne n'est pas négligeable et peut se répercuter sur la qualité des préparations.

La réalisation de petites économies comme celle-ci sur l'ensemble des étapes de production de nos préparations aboutit au final à une réduction significative des coûts à l'échelle de l'ensemble des productions. Le montant économisé permettrait d'envisager, entre autres, avec plus d'aisance la mise en œuvre de certaines des suggestions d'amélioration du circuit présentées dans cette partie.

E. Développement des préparations hospitalières

Afin de réduire les coûts unitaires des productions et rentabiliser du mieux possible l'activité du préparatoire, l'exploitation optimale de l'ensemble des équipements doit être organisé. Une première option pourrait consister à accroître la taille des lots produits (tableau XXXIV). La répercussion des frais indirects sur chaque unité de production serait ainsi atténuée.

Molécule	Nombre de flacons par lot	Coût unitaire de fabrication
Vancomycine	72	2,28 €
	144	1,83 €
Gentamicine	64	2,63 €
	128	2,21 €
Ceftazidime	50	1,86 €
	100	1,29 €
Voriconazole	48	5,25 €
	96	4,74 €
Amphotéricine B	40	6,59 €
	80	5,70 €
Pipéracilline	40	6,59 €
	60	5,70 €

Tableau XXXIV : Répercussions d'un accroissement de la taille des lots de collyres renforcés sur les coûts de fabrication

Dans l'immédiat, ce type de mesure n'est guère applicable ou tout du moins pas sur l'ensemble des préparations. Les demandes ne sont en effet pas suffisamment conséquentes pour justifier ces augmentations de productions sans entraîner en fin de compte des pertes importantes dues aux péremptions des flacons non-utilisés. D'autant que dans les conditions actuelles de préparation, une multiplication des opérations de reconstitution et de remplissage comporterait un risque plus élevé d'erreur ou de contamination des préparations. Les pertes économiques d'un lot non-conforme de cette ampleur sont d'autant plus dommageables.

A l'inverse, il peut aussi être envisagé de cesser la production d'une préparation dont la rentabilité aurait tendance à décroître. Cette question pourrait se poser pour nos collyres de ceftazidime par exemple, puisque ses consommations ne cessent de s'infléchir depuis plus d'un an, avec des taux de pertes plutôt préoccupants. L'arrêt de sa production peut par ailleurs être compensé par la prescription de pipéracilline. En cas d'intolérance ou de résistance à cette molécule, une production ponctuelle de collyre de ceftazidime sous la forme de préparation magistrale reste tout-à-fait possible, dans des délais tolérables.

Le développement de nouveaux collyres peut également participer à l'abaissement des frais indirects de préparation. Le choix des molécules produites doit cependant être réfléchi à l'avance afin d'éviter d'engager de lourds frais de lancement pour une molécule au final peu prescrite dans la pratique. A l'heure actuelle, l'offre de l'APHM semble suffisamment fournie

pour répondre aux attentes des ophtalmologistes. Seule la production de collyres de Ciclosporine, dès lors que les problèmes de formulation soient résolus, peut apporter un intérêt thérapeutique immédiat.

En revanche, l'accroissement du nombre de préparations hospitalières en dehors des collyres peut aussi contribuer à la dynamique de l'activité du préparatoire et promouvoir son expansion. La gamme de gélules et de solutions buvables pédiatriques mériterait ainsi d'être encore étendue pour pouvoir proposer rapidement des solutions thérapeutiques prêtes à l'emploi aux prescripteurs.

L'utilisation de la hotte a été également envisagée dans le cadre d'un autre projet : la reconstitution des poches de biothérapies à l'intention des patients de rhumatologie essentiellement. Ces préparations sont pour le moment réalisées sur paillasse dans les services de soins par les infirmières. Leur fabrication en PUI viserait à sécuriser le processus et à ramener ces préparations au niveau de qualité exigé par les BPP. Elle nécessite cependant une organisation complexe du circuit de préparation étant donné le volume de patients pris en charge au quotidien dans ce domaine. La mise à disposition d'une hotte unique pour assurer à la fois cette nouvelle activité et la production de lots de collyres rend cette addition de travail difficile à concevoir dans les conditions actuelles, et avec le personnel dégagé pour le préparatoire. Le risque de contamination croisée notamment constitue une préoccupation majeure. De plus, sur le plan financier, l'intérêt est nettement plus limité. Les produits de biothérapie sont pour la majeure partie inscrits sur la liste des produits T2A et sont, de fait, directement remboursés à l'établissement en sus des forfaits de prise en charge des patients. La réalisation de ces préparations à la pharmacie n'apporte donc aucune plus-value financière.

II. Plateforme de pharmacotechnie

Le principal inconvénient des locaux actuels de réalisation des préparations hospitalières réside dans leur éloignement par rapport aux différents sites consommateurs de l'établissement et aux laboratoires de contrôles avec les contraintes logistiques qui en découlent.

Afin d'y remédier, surtout suite à l'augmentation marquée de l'activité et l'émergence à venir de nouvelles préparations, l'APHM a pour projet de créer un plateau unique de pharmacotechnie qui centraliserait l'ensemble des activités de préparation de l'établissement dans un même bâtiment, optimisant ainsi ses coûts de fonctionnement.

Le préparatoire de Sainte-Marguerite et le laboratoire du SCQIP seraient notamment regroupés au sein d'une même structure et redimensionnés de manière à pouvoir répondre à la croissance des demandes internes à l'établissement dans un premier temps, puis en vue d'une exportation des compétences de l'établissement vers d'autres hôpitaux. L'ensemble des préparations magistrales comme hospitalières – hors chimiothérapie – seraient ainsi produites sur ce site unique. L'implantation de cette structure se fera idéalement dans les locaux de la Timone ou de la Conception, soit à proximité des services les plus consommateurs de préparations. Le processus intégral de préparation sera cette fois exécuté en un lieu unique, facilitant la traçabilité des opérations. L'aspect logistique, avec un transport moindre des produits, constitue un atout considérable.

Ce projet est en adéquation avec la nécessité pour l'APHM d'harmoniser et de moderniser ses pratiques. Il s'inscrit parfaitement dans la volonté de maîtrise des dépenses en encadrant davantage l'activité de pharmacotechnie globale de l'établissement.

L'intérêt économique de la centralisation des préparations a déjà été démontré dans le secteur de la chimiothérapie notamment avec une réduction des coûts constatée, ainsi qu'une optimisation des pratiques et de la prise en charge des patients pour les sites s'étant lancés dans l'expérience (73) (74).

Au départ, les frais d'investissement d'un projet d'une telle envergure sont nécessairement substantiels : construction de ZAC, mises aux normes des locaux, déménagements et acquisitions de matériel, qualification des équipements.... Une fois amortis, la dépense globale liée à l'activité du préparatoire devrait cependant être plus profitable que celle d'aujourd'hui grâce à la réduction des frais de transport, l'arrêt de fonctionnement des préparatoires annexes de chaque site, la mobilisation réduite de personnel pour assurer le processus complet de préparation. L'impact des coûts initiaux pourra également être atténué par l'accès aux productions de l'APHM par des établissements extérieurs.

Pour mener à bien ce projet, un cahier des charges très précis est à l'heure actuelle en cours de finalisation afin de recenser au mieux les besoins en termes de personnel, équipements et

installations pour pouvoir assurer la continuité de la production actuelle mais surtout pour prévoir et anticiper les challenges futurs de l'établissements.

III. Les Groupements Hospitaliers de Territoire

La loi de modernisation du système de santé, promulguée le 26 janvier 2016, décline les missions des établissements de santé publics afin d'élaborer un parcours de soins structuré, à moindres coûts, et centré sur l'intérêt du patient (75). Dans le prolongement de cette loi, les établissements ont été chargés de constituer et d'intégrer des Groupements Hospitaliers de Territoire (GHT) qui ont pour vocation de partager un projet médical commun destiné à proposer une offre de soins de proximité de qualité aux patients du territoire desservi par chaque GHT.

Conformément à la loi, l'APHM s'est donc associée à 12 autres établissements des Bouches-du-Rhône pour former le GHT13. En date du 30 juin 2016, chacun a ainsi signé et entériné la Convention collective de ce groupement, permettant d'en définir la composition, le fonctionnement et l'organisation (76). L'APHM a été désignée comme établissement support, préposé à ce titre à coordonner certaines fonctions pour le compte des autres membres, telles que les achats, les systèmes d'information ou encore certaines activités médicotechniques, dont la pharmacie hospitalière.

Dans ce contexte, la mutualisation des ressources dans le secteur de la pharmacotechnie est bien à l'ordre du jour. Les activités de préparation font en effet appel à des exigences techniques et des moyens matériels lourds, parfois difficilement supportables pour des petites structures. L'établissement support a, lui, la capacité de mettre en place du personnel qualifié, dont un pharmacien dédié exclusivement à cette activité et de s'adapter aux fluctuations d'activité en termes de volumes de production ou de délais de fabrication. Il peut donc faire profiter les autres établissements du GHT de ses performances en leur cédant ses préparations, renforçant ainsi leur accessibilité à l'ensemble des patients du territoire.

La contribution de l'APHM a ce projet représente donc un enjeu majeur pour le pôle de pharmacie. Dès à présent, l'impact de cette collaboration inter-établissement doit donc être mesuré pour permettre la structuration du fonctionnement du préparatoire afin de pouvoir

supporter l'accroissement d'activité anticipé. Un état des lieux des productions et un recensement des besoins de l'ensemble des établissements du GHT13 s'avère donc indispensable pour mener à bien ce projet. Des questionnaires liés à cette thématique à l'attention des établissements ont été élaborés en vue d'affiner ces besoins (annexe 6).

En dehors du GHT13, l'APHM cherche également à promouvoir sa capacité de production auprès d'autres structures de soins sur l'ensemble de la région Provence – Alpes – Côte d'Azur afin de leur sous-traiter certaines préparations et générer un bénéfice par ce biais.

Ces échéances sont anticipées de longue date par l'APHM ; la construction prochaine d'un plateau de pharmacotechnie en est l'exemple le plus manifeste. La volonté d'estimation des coûts des préparations au plus proche des sommes engagées dans leur fabrication a permis d'établir une grille tarifaire de ces préparations. A l'avenir, pour exporter son offre, la construction d'un site de commande en ligne de ses productions sera peut-être à envisager. Ces étapes de structuration devraient permettre ainsi de faciliter les échanges avec les futurs partenaires de l'APHM.

CONCLUSION

Depuis quatre ans, l'APHM dispose d'un préparatoire unique capable de répondre aux demandes de préparations hospitalières de l'établissement entier. L'activité a connu une forte expansion ces deux dernières années. Dans le secteur des collyres en particulier, l'accroissement des besoins a nécessité une augmentation des quantités produites et la mise au point de nouvelles formulations. En contrepartie, les coûts de production ont forcément considérablement progressé, d'autant que le lancement de nouvelles productions et la mise en place d'un système d'assurance qualité efficace restent des démarches relativement coûteuses pour l'établissement.

La valorisation de nos préparations hospitalières a permis de chiffrer l'activité de préparation de collyres de l'APHM, conformément aux obligations auxquelles sont soumises les PUI. Les résultats de ces estimations ont servi à mettre en avant la difficulté de l'organisation et de la gestion de nos préparations. La problématique de la péremption des stocks de collyres reste dominante au vu des montants en jeu. Cependant, au final, le choix de l'APHM de centraliser ses préparations et d'assurer ses propres productions de collyres semble être l'option la plus judicieuse financièrement, surtout au regard des alternatives (commandes auprès de l'AGEPS, préparations multisites). Sur le même modèle que celui des collyres hospitaliers, l'étude de la rentabilité des autres préparations hospitalières de l'APHM nous conduirait très certainement aux mêmes constatations avec la perspective de générer des profits semblables.

Désormais, l'établissement dispose donc d'une structure solide et viable et a ainsi tout intérêt à faire proliférer son activité de préparation, en recherchant l'amélioration continue de son processus de fabrication pour perpétuer le service de qualité offert à ses patients, et en élargissant l'accès de ses préparations à l'extérieur de ses murs, profitant des velléités actuelles de développement de la coopération inter établissements.

L'APHM pourrait même s'appuyer sur cette expérience et ce recul dans le domaine des préparations hospitalières pour s'engager dans un autre secteur d'activité de préparation pour lequel il ne maîtrise pas, à l'heure actuelle, le circuit : la nutrition parentérale. En effet, à l'instar de sa dépendance à l'AGEPS pour se procurer ses collyres hospitaliers, l'APHM est aujourd'hui entièrement tributaire des fabrications du laboratoire Fasonut®, implanté à Montpellier pour se fournir en préparations de poches de nutrition parentérale. L'établissement subit donc les aléas de production du site avec parfois des difficultés

d'approvisionnement, des délais de mise à disposition des poches peu compatibles avec l'urgence des besoins, des péremptions courtes qui compliquent la gestion des stocks et des commandes et surtout un coût remarquablement élevé des produits procurés.

Ainsi, profitant de son projet d'ouverture d'une plateforme de pharmacotechnie, l'APHM gagnerait sans-doute à monter sa propre unité de production de poches de nutrition parentérale, comme l'ont déjà tenté avec succès un certain nombre de CHU en France.

BIBLIOGRAPHIE

1. Loi n° 92-1279 du 8 décembre 1992 relative à la pharmacie et au médicament [Internet]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000178408&categorieLien=id>
2. Décret n° 2000-1316 du 26 décembre 2000 relatif aux pharmacies à usage intérieur [Internet]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000220429&dateTexte>
3. Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière. 2001. Disponible sur : <http://nosobase.chu-lyon.fr/Reglementation/2001/Rapport/bpph.pdf>
4. Société Française de Pharmacie Clinique - Référentiel de pharmacie hospitalière. 2010. [Internet]. Disponible sur : <http://sfpc.eu/fr/item1/finish/34-documents-sfpc-public/20-referentiel-de-pharmacie-hospitaliere-sfpc-v2010/0.html>
5. Code de la santé publique - Article L5121-1 [Internet]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000026499732&cidTexte=LEGITEXT000006072665>
6. ANSM - Site de télédéclaration des préparations hospitalières [Internet]. Disponible sur : <https://icprhosper.ansm.sante.fr/Public/>
7. Arrêté du 29 décembre 2003 fixant le contenu du dossier de déclaration des préparations hospitalières prévues à l'article L. 5121-1 du CSP [Internet]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000249484&categorieLien=id>
8. Bonnes Pratiques de Préparation. 2007. [Internet]. Disponible sur : https://www.ansm.sante.fr/var/anms_site/storage/original/application/a5d6ae4b3d5fdee013ca463462b7b296.pdf
9. Bonnes Pratiques de Fabrication. 2014. [Internet]. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bos/2014/sts_20140001_0001_p000.pdf
10. IGAS - Rapport n°2014-168R sur l'évaluation des pratiques en matière de nutrition parentérale pédiatrique. Janvier 2015. [Internet]. Disponible sur : <http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/2014-168R.pdf>
11. Décret n° 2012-1201 du 29 octobre 2012 relatif à l'étiquetage des préparations et d'autres produits pharmaceutiques [Internet]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000026557838>
12. ANSM - Logigramme d'étiquetage d'une préparation administrée directement au patient. Mars 2013 [Internet]. Disponible sur : [https://ansm.sante.fr/Activites/Preparations-hospitalieres-magistrales-et-officinales/Les-preparations-hospitalieres/\(offset\)/1#paragraphe_85657](https://ansm.sante.fr/Activites/Preparations-hospitalieres-magistrales-et-officinales/Les-preparations-hospitalieres/(offset)/1#paragraphe_85657)
13. Pharmacopée européenne. 9ème édition. Janvier 2017.
14. PIC/S - Guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments. Mars 2014. [Internet]. Disponible sur : <https://www.picscheme.org/en/publications?tri=gmp>

15. USP - chapter 797, Pharmaceutical Compounding - Sterile Preparations. 2008. [Internet]. Disponible sur : <http://www.usp.org/compounding>
16. ICH - Validation of analytical procedures Q2. Novembre 2005. [Internet]. Disponible sur : [http://academy.gmp-compliance.org/guidemgr/files/Q2\(R1\).PDF](http://academy.gmp-compliance.org/guidemgr/files/Q2(R1).PDF)
17. ICH - Pharmaceutical quality system Q10. Juin 2008. [Internet]. Disponible sur : https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q10/Step4/Q10_Guideline.pdf
18. GERPAC - Guide méthodologique des études de stabilité des préparations. Avril 2013. [Internet]. Disponible sur : http://www.gerpac.eu/IMG/pdf/guide_de_stabilite_vf_avril2013.pdf
19. Circulaire n°58/2008 de l'Assurance maladie du 5 novembre 2008 relative aux nouvelles conditions de prise en charge des préparations magistrales et officinales [Internet]. Disponible sur : https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/5312/document/circulaire-cnamts-58-2008_assurance-maladie.pdf
20. Arrêté du 23 janvier 2007 relatif à la facturation aux régimes obligatoires d'assurance maladie par les établissements de santé des médicaments inscrits sur la liste prévue à l'article L.5126-4 du CSP en vue de leur remboursement [Internet]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000646141&categorieLien=id>
21. Caisse nationale d'assurance maladie - Guide pratique pour la facturation des médicaments rétrocedés par les établissements de santé. Mai 2009. [Internet]. Disponible sur : https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/5229/document/facturation-medicaments-retrocedes_assurance-maladie.pdf
22. Arrêté du 27 avril 2009 fixant la marge applicable aux médicaments inscrits sur la liste prévue à l'article L. 5126-4 du code de la santé publique lorsqu'ils sont vendus au public par les pharmacies à usage intérieur [Internet]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020560773&dateTexte=20170222>
23. Cyril S, Isabella DG, Farshid S, Pascal B. Mise au point d'un protocole de simulation de remplissage aseptique par media fill et validation des opérateurs de production. Congrès GSASA St-Gallen 13-14 novembre 2003.
24. Kalem A, Gourio C, Baudon-Lecame M, Chedru-Legros V. Mise en place d'un système d'assurance qualité des préparations pharmaceutiques. *Le pharmacien hospitalier et clinicien*. mars 2007;42 (168):18-30.
25. Sourdeau P, Evrard J-M, Remy G, Hecq J-D. Stabilité physico-chimique de solutions ophtalmiques renforcées prêtes à l'emploi : une revue de la littérature. *Ann Pharm Fr*. mars 2012;70(2):104-12.
26. Dutescu RM, Panfil C, Schrage N. Osmolarity of Prevalent Eye Drops, Side Effects, and Therapeutic Approaches: Cornea. mai 2015;34(5):560-6.
27. Mikosz CA, Smith RM, Kim M, Tyson C, Lee EH, Adams E, et al. Fungal Endophthalmitis Associated with Compounded Products. *Emerg Infect Dis*. févr 2014;20(2):248-56.
28. Goldberg RA, Flynn HW, Isom RF, Miller D, Gonzalez S. An Outbreak of Streptococcus Endophthalmitis After Intravitreal Injection of Bevacizumab. *Am J Ophthalmol*. févr 2012;153(2):204-208.

29. Vaede D, Baudouin C, Warnet J-M, Brignole-Baudouin F. Les conservateurs des collyres : vers une prise de conscience de leur toxicité. *J Fr Ophtalmol.* sept 2010;33(7):505-24.
30. Chédru-Legros V, Fines-Guyon M, Chérel A, Perdriel A, Albessard F, Debruyne D, et al. Stabilité à – 20°C des collyres antibiotiques renforcés (amikacine, ceftazidime, vancomycine). *J Fr Ophtalmol.* oct 2007;30(8):807-13.
31. Bourcier T, Thomas F, Borderie V, Chaumeil C, Laroche L. Bacterial keratitis: predisposing factors, clinical and microbiological review of 300 cases. *Br J Ophthalmol.* juill 2003;87(7):834-8.
32. Kerautret J, Raobela L, Colin J. Serious bacterial keratitis: a retrospective clinical and microbiological study. *J Fr Ophtalmol.* oct 2006;29(8):883-8.
33. Dahlgren MA, Lingappan A, Wilhelmus KR. The Clinical Diagnosis of Microbial Keratitis. *Am J Ophthalmol.* juin 2007;143(6):940-944.e1.
34. AFFSAPS - Collyres et autres topiques antibiotiques dans les infections oculaires superficielles - Recommandation de bonne pratique. Juillet 2004 [Internet]. Disponible sur : http://www.jle.com/download/met-264800-collyres_et_autres_topiques_antibiotiques_dans_les_infections_oculaires_superficielles_--W4hQV38AAQEAAAGnZS7wAAAAK-a.pdf
35. VIDAL Recos 6ème édition- Infections oculaires - Prise en charge [Internet]. Disponible sur : https://www.vidal.fr/recommandations/1841/infections_oculaires/prise_en_charge/
36. Gokhale NS. Medical management approach to infectious keratitis. *Indian J Ophthalmol.* juin 2008;56(3):215-20.
37. Bourcier T, Sauer A, Letscher-Bru V, Candolfi E. Kératites fongiques. *Journal Français d'Ophtalmologie.* octobre 2011;34(8):563-567.
38. Les kératomycoses au Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie des Quinze-Vingts. *Journal Français d'Ophtalmologie.* novembre 2002;25(9):890-896.
39. Petellat F. Gestion de l'endophtalmie après chirurgie de la cataracte. *Images en Ophtalmologie.* avril-mai-juin 2008;2(2):27-30
40. Chiquet C, Cornut P-L, Vinh V, Maurin M, Romanet J-P. Endophtalmies aiguës : du germe à la clinique. *Journal Français d'Ophtalmologie.* décembre 2007;30(10):1060-1066.
41. Doft BH. The endophthalmitis vitrectomy study. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. avr 1991;109(4):487-9.
42. Trigui A, Khaldi N, Maazoun M, Feki J. Utilisation des collyres antibiotiques fortifiés dans l'endophtalmie. *Pharm Hosp.* mars 2009;44(1):22-6.
43. Gabison E. Kératites bactériennes : conduite à tenir et antibiothérapie - Réalités ophtalmologiques. Février 2013 [Internet]. Disponible sur : http://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/sites/2/2013/03/RO200_gabison.pdf
44. Chiquet C, Romanet J-P. Prescrire les collyres fortifiés. *J Fr Ophtalmol.* 1 avr 2007;30(4):423-30.
45. Curti C, Lamy E, Primas N, Fersing C, Jean C, Bertault-Peres P, et al. Stability studies of five anti-infectious eye drops under exhaustive storage conditions. *Pharmazie.* déc 2017;(12):741–746.

46. Hajoui F-Z, Daoudi N, Kabbaj H, Alaoui A, Seffar M. Bacteriological study of the strains isolated from ocular infections. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2012;11-12;(6):689-694.
47. Bourcier T, Chaumeil C. Prescrire les collyres antifongiques et anti-amibiens. *Journal Français d'Ophthalmologie*. avril 2007;30(4):431-435
48. Morand K, Bartoletti AC, Bochot A, Barratt G, Brandely ML, Chast F. Liposomal amphotericin B eye drops to treat fungal keratitis: Physico-chemical and formulation stability. *Int J Pharm*. nov 2007;344(1-2):150-3.
49. Dupuis A, Tournier N, Le Moal G, Venisse N. Preparation and Stability of Voriconazole Eye Drop Solution. *Antimicrob Agents Chemother*. 1 févr 2009;53(2):798-9.
50. Amoros-Reboredo P, Bastida-Fernandez C, Guerrero-Molina L, Soy-Muner D, Lopez-Cabezas C. Stability of frozen 1% voriconazole ophthalmic solution. *Am J Health Syst Pharm*. 15 mars 2015;72(6):479-82.
51. Baron-Janaillac M, Cneude F, Bavoux F, Cornali P, Jobert V, Fiacre A, et al. Les collyres mydriatiques sont-ils dangereux chez le nouveau-né prématuré ? *Arch Pédiatrie*. mars 2011;18(3):299-302.
52. Dumont R, Bui Quoc E, Ajzenfisz S, Bourdon O, Prot-Labarthe S. Collyres mydriatiques en pédiatrie : analyse des pratiques d'utilisation. *Arch Pédiatrie*. avr 2017;24(4):417-20.
53. ANSM - Utilisation des collyres mydriatiques en pédiatrie pour l'obtention d'une mydriase ou d'une cycloplégie à visée diagnostique. Mars 2017. [Internet]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Utilisation-des-collyres-mydriatiques-en-pediatrie-pour-l-obtention-d-une-mydriase-ou-d-une-cycloplegie-a-visee-diagnostique-Point-d-information>
54. Code de la santé publique - Article R.6145-7. [Internet]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006917696&dateTexte=&categorieLien=cid>
55. Secrétariat général des ministères économiques et financiers - Guide méthodologique de calcul du coût d'une prestation. Octobre 2012 [Internet]. Disponible sur : https://www.performance-publique.budget.gouv.fr/sites/performance_publique/files/files/documents/performance/contrôle_gestion/documentation/guides/guide-cout-prestation/CDG_guide_calcul-cout-prestation.pdf
56. Direction générale de l'offre de soins - Guide méthodologique de comptabilité analytique hospitalière. 2012 [Internet]. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/GUIDE_CAH__BOS_2011-3.pdf
57. Les grilles indiciaires : fonction publique hospitalière [Internet]. Disponible sur: <https://infos.emploi-public.fr/salaires-les-grilles-indiciaires-de-la-fonction-publique/les-grilles-indiciaires-fonction-publique-hospitaliere-eet-120>
58. Collignon J, Vermorel J. Analyse ABC des stocks. Février 2012 [Internet]. Disponible sur: [https://www.lokad.com/fr/definition-\(stocks\)-analyse-abc](https://www.lokad.com/fr/definition-(stocks)-analyse-abc)
59. Thermo Scientific - Documentation du poste de sécurité microbiologique MSC-Advantage [Internet]. Disponible sur : <https://www.grosseron.com/Assets/Client/images/GROSSERON/Schema/P073527.pdf>
60. Nomenclature des actes de Biologie Médicale. [Internet]. Disponible sur : http://www.codage.ext.cnamts.fr/f_mediam/fo/nabm/DOC.pdf

61. Galy G, Bauler S, Buchi M, Pirot F, Pivot C. Cost of functioning of a centralised pharmaceutical unit: evaluation of mean costs of chemotherapy preparations according to the level of production of the unit. *Bull Cancer (Paris)*. oct 2011;(10):1153–1163.
62. Lafarge L, Quessada T, Vételé F, Rose A, Klotz M, Januel F, et al. Évaluation économique de mélanges de nutrition parentérale chez l'adulte et en pédiatrie : industriels versus préparations magistrales. *Pharm Hosp Clin*. sept 2015;50(3):335.
63. Moynard J. Comment évaluer le coût des préparations magistrales et hospitalières ? : application au centre de pharmacotechnie du CHU de Nantes [Mémoire du D.E.S.]. [France]: Université de Nantes. Unité de Formation et de Recherche de Sciences Pharmaceutiques et Biologiques; 2015.
64. Arrêté du 4 mai 2016 modifiant l'arrêté du 19 août 2015 relatif à la prise en charge d'une spécialité pharmaceutique bénéficiant d'une recommandation temporaire d'utilisation et pris en application de l'article L. 162-17-2-1 du code de la sécurité sociale. [Internet]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000032507732&categorieLien=id>
65. Gosse N, Quillard B, Javerliat M, Ratsimbazafy V. Réévaluation des coûts des préparations magistrales et hospitalières rétrocédées. *Poster Hopipharm*. 2012.
66. Tall M, Yebba S, Diouf E, Pirot F, Pivot C. Valorisation d'une activité de fabrication de médicaments au sein d'un centre hospitalo-universitaire : Evaluation des coûts des préparations hospitalières. *Poster Hopipharm* 2014.
67. Berge-Bouchara C, Hergli M, Olivier E. Contrôle des préparations hospitalières et magistrales : quelles pratiques dans les pharmacies à usage intérieur d'établissements de santé. *Pharm Hosp Clin*. mars 2017;52(1):26-32.
68. Muziotti C, Legrand O, Bertault Peres P. Développement d'un outil informatique pour l'optimisation de la gestion du préparatoire. *Pharm Hosp Clin*. 1 mars 2017;52(1):e37.
69. Gass-Jégu F, Bourges M, Trigory L, Marcel J, Gairard-Dory A-C, Coquard A, et al. Analyse des offres des progiciels de gestion des préparations pharmaceutiques à l'hôpital. *Pharm Hosp Clin*. 1 mars 2014;49(1):11-21.
70. Sankhare D, Bardo P, Bisseux L, Batistella M, Benassaia L, Bellenger P, et al. Utilisation optimale de la pompe péristaltique BAXA REPEAT® pour la fabrication de lots de préparations hospitalières. *Pharm Hosp Clin*. 1 déc 2012;47(4):278.
71. Humbert M. Automatisation de la production anticipée de doses standardisées d'anticancéreux au CHR Metz-Thionville : étude pilote sur les diffuseurs de 5-fluorouracile et les poches d'oxaliplatine et comparaison de deux pompes semi-automatiques. [Mémoire du D.E.S.]. [France]: Université de Lorraine. 2016.
72. Hurgon A, Chassin A, Giard C, Escalup L. Robot pour la préparation aseptique des cytotoxiques : Processus d'intégration d'un automate dans une unité de préparation des anticancéreux (UPAC). *Communication GERPAC 2011*, 5-7 octobre 2011. [Internet]. Disponible sur : <http://www.gerpac.eu/robot-pour-la-preparation-aseptique-des-cytotoxiques>
73. Legat C, Limat S, Coutet J, D'attoma F, Jacquet M, Woronoff-Lemsi M-C. Impact économique de la préparation centralisée des médicaments anticancéreux. *J Pharm Clin*. 1 oct 2003;22(4):181-5.
74. Galy G, Bauler S, Buchi M, Pirot F, Pivot C. Coût de fonctionnement d'une unité de reconstitution des cytotoxiques : estimation des besoins en personnel et équipements et estimation

du coût moyen d'une préparation selon le niveau de production et d'exigences. Bull Cancer (Paris). 1 oct 2011;98(10):1153-63.

75. Loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé. [Internet]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000031912641&categorieLien=id>
76. GHT 13 - Convention collective. Avril 2017 [Internet]. Disponible sur : https://www.paca.ars.sante.fr/sites/default/files/2017-04/CONVENTION%20CONSTITUTIVE%20GHT%2013_0.pdf

ANNEXES

Annexe 1 : Fiche de déclaration des préparations hospitalières de collyre de Vancomycine à l'ANSM

Edité le 24/05/2016 1/2

Déclaration des préparations hospitalières prévues à l'article L.5121-1-2e du code de la santé publique

Date de déclaration : 24/05/2016	Enregistrement par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé : Numéro : Date :
----------------------------------	--

1-IDENTIFICATION DU DECLARANT :

- Pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé
Date de l'autorisation délivrée par le préfet pour l'activité de réalisation des préparations hospitalières : 31/01/2003
- Etablissement pharmaceutique autorisé au sein de l'établissement de santé
- Etablissement pharmaceutique autorisé à fabriquer des médicaments
(cocher la case adéquate)

Nom : HOPITAL SAINTE MARGUERITE

Adresse : 270 Bd de Sainte Marguerite 13274 MARSEILLE

Téléphone : 0491744000 Télécopie : 0491744075

Adresse de courrier électronique : Christophe2.JEAN@ap-hm.fr

2-RENSEIGNEMENTS GENERAUX RELATIFS A LA PREPARATION :

- Code Identifiant Préparation Hospitalière (CI-PH)
- Dénomination de la préparation, le cas échéant
COLLYRE VANCOMYCINE 50MG/ML
- Forme pharmaceutique (telle que décrite à la pharmacopée)
Collyre en solution
- Dénomination et dosage(s) de la ou des substances actives :
- Indication(s) thérapeutique(s) et justification(s) de l'utilisation :
Maladie de l'oeil et de ses annexes (CIM10 1er niveau)
> Collyre destiné aux kératites sévères bactériennes
- Préciser si la préparation est :
 - o destinée à un (des) essai(s) clinique(s) oui non
 - o destinée à l'usage pédiatrique oui non
 - o destinée à l'usage gériatrique oui non
 - o réalisée en sous-traitance pour le compte d'une pharmacie à usage intérieure oui non
 - o destinée à réaliser une autre préparation oui non

.../...

3-DONNEES PHARMACEUTIQUES							Edité le 24/05/2016		2/2
Dénomination des matières premières (substances actives, excipients si non inscrits à la pharmacopée, adjuvants de préparation) si d'origine biologique.	Quantité de substance active par unité prise ou Concentration pour les formes multidoses.	Existence d'une monographie de la pharmacopée	Indication de la conformité à une monographie de la pharmacopée (CEP, autres...)	Origine biologique	La matière première entrée dans la composition d'une spécialité pharmaceutique et est de la même qualité que celle de la spécialité pharmaceutique.	La matière première n'entre pas dans la composition d'une spécialité pharmaceutique ou la matière première entre dans la composition d'une spécialité pharmaceutique mais n'est pas de la même origine et/ou de la même qualité que celle de la spécialité.			
					Dénomination, dosage et forme pharmaceutique de la spécialité pharmaceutique.	Déconditionnement de la spécialité pharmaceutique.	Fournisseur (nom, adresse)	Producteur (nom, adresse) ³	
1 vancomycine	50 mg / 1 ml	<input type="checkbox"/> oui <input checked="" type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input checked="" type="checkbox"/> sans objet	<input checked="" type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> indéterminé	VANOCOCINE 1g, poudre pour solution injectable (IVI) Solution injectable	<input checked="" type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non			
2 glucose 5%		<input type="checkbox"/> oui <input checked="" type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input checked="" type="checkbox"/> sans objet	<input type="checkbox"/> oui <input checked="" type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> indéterminé					

¹ Matière(s) première(s) entrant dans le procédé de préparation, éliminé(s) en une seule étape ultérieure et qui ne figure(nt) pas dans la composition du produit fini (réactifs de production, composants de milieu de culture, etc...)

² Certificate of Suitability of Monographs of the European Pharmacopoeia

³ Si l'information est connue du déclarant

Annexe 2 : Plan général des études de stabilité des collyres de l'APHM

Plan général des études de stabilité physico-chimiques						
		T0	T7j	T15j	T30j	T60j
Stockage température ambiante	dosage HPLC					
	pH					
	osmolarité					
	Particules visibles					
Stockage frigo	dosage HPLC					
	pH					
	osmolarité					
	Particules visibles					
Stockage congélateur	dosage HPLC	T0	T1mois	T2mois	T3mois	
	pH					
	osmolarité					
	Particules visibles					
Stabilité après ouverture, conservation frigo	dosage HPLC	T0	T15j	T30j		
	pH					
	osmolarité					
	Particules visibles					
Stabilité, lot congelé 1 mois puis decongelé, conservation frigo	dosage HPLC	T0	T1 mois + 1 mois	T1 mois + 2 mois		
	pH					
	osmolarité					
	Particules visibles					
Stabilité, lot congelé 2 mois puis decongelé, conservation frigo	dosage HPLC	T0	T2 mois + 1 mois	T2 mois + 2 mois		
	pH					
	osmolarité					
	Particules visibles					
Stabilité, lot congelé 3 mois puis decongelé, conservation frigo	dosage HPLC	T0	T3 mois + 1mois	T3 mois + 2mois		
	pH					
	osmolarité					
	Particules visibles					

Plan général des études de stabilité microbiologiques							
	Vancomycine	Gentamicine	Ceftazidime	Néosynéphrine	Voriconazole	Amphotéricine B	Pipéracilline
Lot							
Date de préparation							
T0 ambiant	1 fl	1 fl	1 fl	1 fl	1 fl	1 fl	1 fl
T24h ambiant	1 fl	1 fl	1 fl	1 fl	1 fl	1 fl	1 fl
T30j frigo	1 fl	1 fl	1 fl	1 fl	1 fl	1 fl	1 fl
T60j frigo	1 fl	1 fl	1 fl	1 fl	1 fl	1 fl	1 fl
T1 mois congél + 2 mois frigo	2 fl	2 fl	2 fl	/	2 fl	2 fl	2 fl
T2 mois congél + 1 mois frigo	2 fl	2 fl	2 fl	/	2 fl	2 fl	2 fl
T3 mois congél	2 fl	2 fl	2 fl	/	2 fl	2 fl	2 fl
T3 mois congél + 2 mois frigo	/	/	/	1 fl	/	/	1 fl

Annexe 3 : Détail des frais de fabrication des collyres de Voriconazole

COLLYRES DE VORICONAZOLE 10mg/mL

5 mL par flacon

	Lot de 24 flacons			Lot de 48 flacons			Lot de 96 flacons		
	Quantité nécessaire	Coût	Prix unitaire TTC	Quantité nécessaire	Coût	Prix unitaire TTC	Quantité nécessaire	Coût	Prix unitaire TTC
Matières premières / Spécialités									
Vfend 200mg	6	79,2180 €	13,2030 €	12	158,4360 €	13,2030 €	24	316,8720 €	13,2030 €
Eau stérile versable 250mL	11,4mL	0,5485 €	0,5485 €	228mL	0,5485 €	0,5485 €	456mL	0,5485 €	0,5485 €
Eau stérile versable 500mL			0,5851 €						
TOTAL			79,7665 €						317,4571 €
Conditionnement									
Flacons collyre stérile 7mL	2	3,6900 €	1,8450 €	4	7,3800 €	1,8450 €	8	14,7600 €	1,8450 €
Matériel									
Seringues 20mL embout Luer	6	0,5112 €	0,0852 €	12	1,0224 €	0,0852 €	24	2,0448 €	0,0852 €
Seringues 50mL embout Luer	4	0,8400 €	0,2100 €	8	1,6800 €	0,2100 €	16	3,3600 €	0,2100 €
Aiguilles BD Microbalance 18G	8	0,1136 €	0,0142 €	16	0,2272 €	0,0142 €	32	0,4544 €	0,0142 €
Aiguilles BD Microbalance 23G	6	0,0840 €	0,0140 €	12	0,1680 €	0,0140 €	24	0,3360 €	0,0140 €
Filtres 0,22µm	4	8,8464 €	2,2116 €	8	17,6928 €	2,2116 €	16	35,3856 €	2,2116 €
Compresse non tissée stérile	4	0,1992 €	0,0498 €	6	0,2988 €	0,0498 €	8	0,3984 €	0,0498 €
Champ de soin stérile 75X75cm	5	1,3145 €	0,2629 €	5	1,3145 €	0,2629 €	5	1,3145 €	0,2629 €
Poche vide Easyflex+ stérile 250mL	1	3,2400 €	3,2400 €	1	3,2400 €	3,2400 €	1	3,2400 €	3,2400 €
Poche vide Easyflex+ stérile 500mL			3,6000 €			3,6000 €			3,6000 €
Papier A4	4	0,0195 €	0,0049 €	4	0,0195 €	0,0049 €	4	0,0195 €	0,0049 €
Planche étiquette A4 multiusage	1	0,0286 €	0,0286 €	2	0,0571 €	0,0286 €	4	0,1142 €	0,0286 €
Cartouche encre noire	5	0,0365 €	0,0073 €	6	0,0438 €	0,0365 €	8	0,0584 €	0,0365 €
TOTAL			15,2335 €						47,0858 €
Main d'œuvre									
Interne en pharmacie	1,5	34,6746 €	23,12 €	2	46,2329 €	23,12 €	2,5	57,7911 €	23,12 €
Externe en pharmacie	1,25	3,3980 €	2,72 €	1,75	4,7573 €	2,72 €	2	5,4369 €	2,72 €
Pharmacien attaché	0,25	12,1828 €	48,73 €	0,25	12,1828 €	48,73 €	0,25	12,1828 €	48,73 €
TOTAL			50,2555 €						75,4107 €
Coûts totaux de fabrication			148,95 €						454,71 €
Coûts au flacon			6,21 €						4,74 €

Annexe 4 : Détail des coûts totaux de préparations des collyres hospitaliers de l'APHM

		Vancomycine	Gentamicine	Ceftazidime	Voriconazole	Néosynéphrine	Amphotéricine B	Pipéracilline
Nb de flacons par lot		72	64	50	48	100	40	40
Frais de fabrication	Spécialités	34,02 €	62,20 €	3,13 €	158,98 €	8,75 €	143,47 €	17,42 €
	Matériel + articles de conditionnement	47,71 €	43,36 €	26,89 €	29,90 €	45,53 €	31,11 €	27,53 €
	Main d'œuvre	82,55 €	62,49 €	63,17 €	63,17 €	75,41 €	89,01 €	69,63 €
Forfait habillage		4,19 €	4,19 €	4,19 €	4,19 €	4,19 €	4,19 €	4,19 €
Forfait nettoyage		5,65 €	5,65 €	5,65 €	5,65 €	5,65 €	5,65 €	5,65 €
Frais indirects	Amortissements	3,93 €	4,00 €	2,51 €	5,68 €	3,24 €	5,91 €	2,93 €
	Maintenances / Contrôles	33,20 €	33,20 €	33,20 €	33,20 €	33,20 €	33,20 €	33,20 €
	Frais de fonctionnement	19,30 €	19,30 €	19,30 €	19,30 €	19,30 €	19,30 €	19,30 €
Frais de contrôles	Contrôles analytiques	48,83 €	48,83 €	48,83 €	48,83 €	48,83 €	48,83 €	48,83 €
	Contrôles de stérilité	91,80 €	91,80 €	68,85 €	68,85 €	114,75 €	68,85 €	68,85 €
Frais de structure		58,27 €	58,88 €	44,93 €	66,70 €	57,14 €	68,27 €	47,86 €
Coût par lot		429,45 €	433,90 €	320,65 €	504,46 €	415,98 €	517,79 €	345,39 €
Coût par flacon		5,96 €	6,78 €	6,41 €	10,51 €	4,16 €	12,94 €	8,63 €

Annexe 5 : Grille des prix des préparations hospitalières de l'APHM

Préparations ophtalmiques stériles Flacons de 7 mL		Statut de la préparation	Indication	Conservation	Péremption	Prix 2017 TTC *
Amphotéricine B collyre (5 ml)	5 mg/mL (0,5%)	hospitalière	Kératites sévères fongiques	- 20°C	90 jours	100 €
				+2/+8°C	30 jours	
Ceftazidime collyre (3 ml)	20 mg/ml	hospitalière	Kératites sévères bactériennes	- 20°C	60 jours	65 €
				+2/+8°C	7 jours	
Gentamicine collyre (5 ml)	14 mg/ml	hospitalière	Kératites sévères bactériennes	- 20°C	90 jours	60 €
				+2/+8°C	21 jours	
Néosynéphrine collyre (2 ml)	1,25 %	hospitalière	Fond d'œil prématurés et nourrissons	+2/+8°C	60 jours	15 €
Piperacilline collyre (5 ml)	20 mg/ml	hospitalière	Kératites sévères bactériennes	- 20°C	90 jours	60 €
				+2/+8°C	30 jours	
Vancomycine collyre (5 ml)	50 mg/ml	hospitalière	Kératites sévères bactériennes	- 20°C	90 jours	60 €
				+2/+8°C	30 jours	
Voriconazole collyre (5 ml)	10 mg/ml	hospitalière	Kératites sévères fongiques	- 20°C	90 jours	100 €
				+2/+8°C	60 jours	
Solutions buvables		Statut de la préparation	Indication	Conservation	Péremption	Prix 2017 TTC
DDS flacon de 10 ml		hospitalière	Prévention des infections nosocomiales pour patients en réa	+2/+8°C	30 jours**	5 €
DDS flacon de 120 ml		hospitalière		+2/+8°C	30 jours**	30 €
Sirops		Statut de la préparation	Indication	Conservation	Péremption	Prix 2017 TTC
Sildénafil 5 mg/ml (flacon 60 ml)		hospitalière	HTAP	+2/+8°C	60 jours	30 €
Spironolactone 5 mg/ml (flacon 60 ml)		hospitalière	Hyperaldostéronisme HTA essentielle	+2/+8°C	60 jours	15 €
Gélules		Statut de la préparation	Indication	Conservation	Péremption	Prix 2017 TTC
Spironolactone 2,5 mg		hospitalière	Hyperaldonestéronisme HTA essentielle	25°C	60 jours	2€ / gél***
Spironolactone 10 mg		hospitalière		25°C	60 jours	2€ / gél***
Warfarine 0,2 mg		hospitalière	Cardiopathies emboligènes	25°C	180 jours	5€ / gél***
Carbidopa 200 mg		hospitalière	Médecine nucléaire	25°C	180 jours	15€ / gél

* Applicables au 1^{er} janvier 2017 (Taux de TVA 2.10 %)

** Etude de stabilité en cours

***Minimum de commande de 30 gélules

Annexe 6 : Questionnaire d'évaluation des besoins en matière de préparations des membres du GHT13

Questionnaire GHT13 « autres préparations »

Etablissement :

Personne(s) ressource(s) :

- Listez les préparations hospitalières non stériles / stériles que vous souhaiteriez voir réalisées par l'AP-HM pour être livrées dans votre PUI (préciser consommation prévisionnelle mensuelle) :

- Listez les préparations hospitalières que vous souhaiteriez réaliser (soit en raison d'un nouveau besoin identifié, soit en raison d'un passage du magistral vers l'hospitalier), et pour lesquelles vous auriez besoin d'un contrôle qualité / étude de stabilité (préciser consommation prévisionnelle) :

- Parmi les analyses suivantes, quelles sont celles qui seraient susceptibles de vous intéresser :
 - Qualifications autoclaves / laveurs désinfecteurs OUI / NON
 - Analyses environnementales gaz anesthésiques (MEOPA, halogénés) OUI / NON
 - Analyses environnementales autres gaz (formol, naphthalène...) OUI / NON
 - Media Process Test incluant fertilité milieu OUI / NON
 - Prélèvements de surface 5-FU OUI/NON

- Etes-vous demandeur d'autres analyses « contrôle qualité » non listées ci-dessus, si oui lesquelles :

SERMENT DE GALIEN

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

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

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

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