



HAL
open science

Valorisation de l'activité de pharmacotechnie à l'AP-HM : propositions de codification et de tarification des préparations hospitalières

Joris Zypinoglou

► **To cite this version:**

Joris Zypinoglou. Valorisation de l'activité de pharmacotechnie à l'AP-HM : propositions de codification et de tarification des préparations hospitalières. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02311537

HAL Id: dumas-02311537

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02311537>

Submitted on 11 Oct 2019

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 03 Octobre 2019

Par M. Joris ZYPINOGLOU
Né le 14 Septembre 1990 à Marseille (13)

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 :

Valorisation de l'activité de pharmacotechnie à l'AP-HM : propositions de codification et de
tarification des préparations hospitalières

----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-LEDDET 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

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Benjamin Guillet,

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

A Monsieur le Docteur Christophe Jean,

Un très grand merci à toi pour ton implication dans ma formation. Merci pour ton encadrement pendant cette thèse, de m'avoir tout le temps encouragé et motivé. Reçois ici tout le respect que je te dois et j'espère que nous resterons en contact le plus longtemps possible.

A Monsieur le Docteur Pierre Bertault-Peres,

Merci à vous, pour l'accueil toujours chaleureux dans votre service, pour le partage de vos connaissances et les nombreux enseignements que vous avez su nous prodiguer. Veuillez trouver ici toute ma reconnaissance et mon respect.

A Madame le Docteur Hélène Peyriere,

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail.

Merci à toutes les équipes pharmaceutiques, avec qui j'ai eu le plaisir de travailler durant ces 4 années d'internat et qui m'ont apporté leurs savoirs.

Je remercie sincèrement :

Mes amis d'enfance, Audrey, Antoine et Matthieu, pour votre soutien sans faille, pour tous ces moments passés ensemble ... Que du bonheur !

Tous mes co-internes, Eva, Arnaud, Noureddine, JB, Alvéra et bien d'autres, grâce à qui, ces 4 ans m'ont paru bien trop court.

Mes amis de fac, Clément, Nicolas, Alice, Lucie, Audrey, Jeremy, Gaëlle, Clémence... et tous ceux qui ont marqué mes études...

A ma famille :

Merci à ma mère pour son soutien sans faille, sa présence, ses conseils et ses encouragements.

Merci à mon père, à Sylvie, pour leur soutien et leur aide précieuse pendant toutes ces années

A mon frère Thibaut et ma petite sœur Eloïse, merci.

Un merci très particulier à mes grands-parents :

Merci à mon grand-père Michel et ma grand-mère Michèle : Je suis fier de vous présenter le fruit de toutes ces années d'études, que vous avez plus ou moins vécues à mes côtés durant toutes mes révisions. Merci de m'avoir prêté ton « bunker » papi.

Merci à ma grand-mère Gisou : Pour ton accueil durant mes années de fac, merci de t'être occupé de moi, de m'avoir soutenu et encouragé.

A ma marraine, mon oncle et mes cousines, Sylvie, Jean-Philippe, Amandine, Emma, pour tous ces instants de joie et de rigolade passés avec vous.

« 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. »

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	4
LISTE DES FIGURES.....	6
LISTE DES TABLEAUX	7
INTRODUCTION.....	8
PARTIE 1 : GENERALITES.....	10
I Définitions et réglementation	10
II Référentiels	12
2.1 Pharmacopée européenne et Formulaire national	12
2.2 Bonnes pratiques de pharmacie hospitalière.....	12
2.3 Bonnes pratiques de préparation	13
2.4 Autres référentiels :	13
2.4.1 United State Pharmacopeia (USP) et Japanese Pharmacopeia	13
2.4.2 Référentiel de pharmacie hospitalière de la société française de pharmacie clinique	14
2.4.3 Guide du GERPAC.....	14
2.4.4 International Conférence on Harmonisation (ICH)	14
2.5 Règles d'étiquetage	15
2.6 Guides de facturation	16
2.6.1 Tarex :	16
2.6.2 Règles de facturation des soins dispensés dans les établissements de santé ..	16
2.7 Conditions de sous-traitance pour d'autres établissements	17
III Mise en place d'une préparation hospitalière, exemple du bétaxolol à 1 mg/mL ...	18
3.1 Intérêts d'une préparation hospitalière.....	18
3.2 Etude bibliographique	18
3.3 Etude de faisabilité.....	19
3.3.1 Préparations sous forme liquide :	19
3.3.2 Préparations sous forme solide :	20
3.4 Etude de stabilité :	20
3.4.1 Préparations sous forme liquide :	20
3.4.2 Préparations sous forme solide :	21
IV Etat des lieux de l'activité du préparatoire de la PUI Sainte-Marguerite	21

4.1 Les préparations stériles.....	22
4.2 Les préparations hospitalières non stériles	22
4.3 Autres préparations magistrales	23
4.4 Rapport d'activité à la PUI de l'hôpital Sainte Marguerite entre 2014 et 2018 ...	24
4.4.1 Activité du préparatoire de la PUI Sainte-marguerite	24
4.4.2 Gestion des stocks et de la fabrication des préparations	26
4.4.3 Gestion des commandes à la PUI Sainte-Marguerite	27
4.4.4 Bilan des commandes au sein de l'AP-HM.....	29
4.4.5 Bilan de commandes pour les hôpitaux extérieurs à l'AP-HM	29
4.4.6 Activité essais cliniques.....	30
PARTIE 2 : COUTS DES PREPARATIONS	31
I. Détermination des coûts	31
1.1 La comptabilité analytique hospitalière	31
1.2 Modèles de calcul des coûts.....	31
1.2.1 Méthode des coûts partiels	32
1.2.2 Méthode ABC.....	32
1.2.3 Méthode des coûts complets.....	32
1.3. Identification des coûts	33
1.3.1 Charges directes.....	33
1.3.2 Les charges indirectes.....	34
1.3.3 Les charges non prises en compte dans le calcul.....	34
II Mise en place d'un outil de calcul	35
2.1 Recueil des données	35
2.2 Elaboration des feuilles de données dans le fichier Excel	36
III Application du calcul.....	40
3.1 Préparations hospitalières	40
3.1.1 Evaluation du prix des collyres	40
3.1.2 Evaluation du prix des gélules.....	41
3.1.3 Evaluation du prix des DDS	42
3.1.4 Evaluation du prix des solutions et suspensions.....	43
3.2 Préparations magistrales	44
3.3 Comparaison entre préparation magistrale et préparation hospitalière.....	46
3.3.1 Préparations sous forme liquide	47
3.3.2 Préparations sous formes solides.....	48
3.3.3 Economies apportées par la production de préparations hospitalières	49

PARTIE 3 : TARIFICATION DES PREPARATIONS	50
I Codification des préparations	50
1.1 Groupes de prix homogènes.....	50
1.1.1 Groupe des préparations hospitalières collyres :	51
1.1.2 Groupe des préparations de gélules	52
1.1.3 Groupe des préparations hospitalières de DDS	53
1.1.4 Groupe des préparations liquides	54
1.1.5 Groupe des préparations magistrales	55
II Tarification des préparations	57
2.1 Marge définie	57
2.2 Facturation des préparations	58
III Impact économique d'une autoproduction de préparation	59
IV Avantages et projection	61
2.1 Avantages apportés par la production de préparations hospitalières	61
2.2 Autres préparations en cours de développement	62
2.3 Prévision des coûts, exemple des collyres de PHMB	63
PARTIE 4 : AMELIORATIONS.....	65
I Amélioration des outils de gestion des préparations :	65
1.1 Amélioration des outils actuels :	65
1.1.1 Calcul du coût total de l'étude de stabilité	65
1.1.2 Détermination de l'amortissement de l'étude de stabilité	66
1.2 Développement de logiciel spécifique :	66
1.3 Développement de la sous-traitance	67
II Harmonisation des pratiques de tarification	67
III Gain en qualité.....	67
3.1 Amélioration de la qualité.....	67
3.2 Devenir référent préparatoire dans le groupement hospitalier de territoire	68
3.3 Certification ISO 9001	68
IV Plateforme centrale de préparation	68
CONCLUSION.....	70
BIBLIOGRAPHIE	72
ANNEXES.....	76

LISTE DES ABREVIATIONS

AGEPS : Agence Générale des Equipements et des Produits de Santé

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

BPP : Bonnes Pratiques de Préparations

BPPH : Bonnes Pratiques de Préparation Hospitalière

CH : Centre Hospitalier

CSP : Code de la Santé Publique

DCI : Dénomination Commune Internationale

DDS : Décontamination Digestive Sélective

DGAT : Dénombrement de Germes Aérobie Totaux

DMLT : Dénombrement de Moisissures / Levures Total

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

GHS : Groupement Homogène de Séjour

GHT : Groupement Hospitalier de Territoire

HAS : Haute Autorité de Santé

HIA : Hôpital d'Instruction des Armées

HPLC : Chromatographie Liquide Haute Performance

HT : Hors Taxe

ICH : International Conference on Harmonisation

LPPR : Liste des Produits et Prestations Remboursables

NABM : Nomenclature des Actes de Biologie Médicale

PH : Préparation Hospitalière

PHMB : PolyHexaMéthylène Biguanide

PM : Préparation Magistrale

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

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

SFPC : Société Française de Pharmacie Clinique

T2A : Tarification A l'Activité

TPN : Tarification Pharmaceutique Nationale

TTC : Toutes Taxes Comprises

TVA : Taxe sur la Valeur Ajoutée

USP : United State Pharmacopeia

VP : Vente au Public

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1. EXEMPLE D'ETIQUETTE UTILISEE A LA PUI SAINTE MARGUERITE POUR LES GELULES	16
FIGURE 2. ACTIVITE DE PREPARATION DEPUIS 2014 A LA PUI SAINTE MARGUERITE.....	24
FIGURE 3. TOTAL DE PREPARATIONS MAGISTRALES DEPUIS 2014	25
FIGURE 4. TOTAL DE PREPARATIONS HOSPITALIERES DEPUIS 2014.....	25
FIGURE 5. REPARTITION DES TYPES DE PREPARATIONS REALISEES DEPUIS 2014	26
FIGURE 6. PRINCIPALES CAUSES DE NON-CONFORMITE DES LOTS	27
FIGURE 7. EXEMPLE D'ETIQUETTE PROVISoire ET ETIQUETTE DEFINITIVE.....	28
FIGURE 8. COMPARAISON DES PRIX POUR LES PREPARATIONS SOUS FORMES LIQUIDES	47
FIGURE 9. COMPARAISON DES COUTS POUR LES PREPARATIONS SOUS FORME SOLIDES	48
FIGURE 10. ECONOMIES REALISEES EN 2018	49
FIGURE 11. CODIFICATIONS DES PREPARATIONS HOSPITALIERES DE COLLYRES	51
FIGURE 12. CODIFICATION DES PREPARATIONS DE GELULES	53
FIGURE 13. CODIFICATION DES PREPARATIONS HOSPITALIERES DE DDS	54
FIGURE 14. CODIFICATION DES PREPARATIONS SOUS FORME LIQUIDES	55
FIGURE 15. DIFFERENCE DE PRIX ENTRE L'AP-HM ET L'AGEPS	60

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1. LISTE DES PREPARATIONS HOSPITALIERES STERILES DISPONIBLES A L'AP-HM	22
TABLEAU 2. LISTE DES PREPARATIONS HOSPITALIERES NON STERILES DISPONIBLES A L'AP-HM	23
TABLEAU 3. FORFAITS ETABLIS POUR LES CONTROLES EN FONCTION DE L'OPERATION REQUISE	37
TABLEAU 4. FORFAITS DES CONTROLES MICROBIOLOGIQUES SELON LES PREPARATIONS ENVOYEEES	37
TABLEAU 5. COUT HORAIRE DES MANIPULATEURS SELON LE GRADE	38
TABLEAU 6. COUT HORAIRE LORS DES PERIODES D'ASTREINTES PHARMACEUTIQUES.....	39
TABLEAU 7. COUTS UNITAIRES DES COLLYRES PRODUITS PAR L'AP-HM	41
TABLEAU 8. COUTS UNITAIRES HT OBTENUS POUR LES GELULES PRODUITES A L'AP-HM	42
TABLEAU 9. COUT UNITAIRE DES DDS SUSPENSIONS ET GELS	43
TABLEAU 10. COUT DES SOLUTIONS PRODUITES PAR LA PHARMACIE SAINTE-MARGUERITE.....	44
TABLEAU 11. COUTS DES PREPARATIONS MAGISTRALES LES PLUS FREQUENTES A LA PUI SAINTE-MARGUERITE.....	45
TABLEAU 12. COUTS DES PREPARATIONS MAGISTRALES REALISEES EN PERIODE D'ASTREINTE DE SEMAINE	45
TABLEAU 13. COUTS DE PREPARATIONS MAGISTRALES DE GELULES SIMULES.....	46
TABLEAU 14. COUTS SIMULES DE PREPARATIONS MAGISTRALES LIQUIDES	47
TABLEAU 15. RESUME DE LA CODIFICATION DE NOS PREPARATIONS HOSPITALIERES	56
TABLEAU 16. PRIX FINAUX HT OBTENUS POUR CHAQUE GROUPE DE PREPARATIONS	58
TABLEAU 17. ECONOMIES REALISEES EN 2018.....	61
TABLEAU 18. COMMANDES DE PREPARATION DE PHMB ET DE FLUDROCORTISONE EN 2018...	62
TABLEAU 19. COMMANDES DE PREPARATION DE PHMB ET DE FLUDROCORTISONE EN 2019...	63

INTRODUCTION

De nos jours, l'activité de pharmacotechnie revêt une place à part entière dans les pharmacies à usage intérieur. Son apport est considérable, pour la prise en charge de patients particuliers comme en pédiatrie ou en réanimation. Les préparations hospitalières, à l'instar des préparations magistrales, apportent une sécurité d'utilisation, grâce aux contrôles effectués. Elles ont aussi l'avantage d'être adaptées aux populations spécifiques. La fabrication de préparations hospitalières à destination de tous les services de l'AP-HM, mais aussi pour des établissements extérieurs rendent nécessaire la valorisation de l'ensemble de cette activité.

A notre connaissance, aucun guide officiel de codification ou de tarification n'existe pour les préparations hospitalières. Une harmonisation des pratiques autour d'un guide pourrait aider les PUI à justifier les coûts des préparations fabriquées et ainsi valoriser leur activité de production et les économies engendrées.

L'objectif de ce travail est d'évaluer « au plus juste » l'ensemble des coûts pour toutes les préparations hospitalières ou magistrales, afin que le tarif de ces dernières soit compétitif et permette de réaliser des économies non négligeables pour l'hôpital en évitant l'achat de ces préparations à des prestataires extérieurs. L'élaboration d'une codification des préparations est alors apparue nécessaire pour pouvoir éventuellement intégrer les tarifs dans notre logiciel de gestion des stocks.

La première partie de ce travail consistera à regrouper des généralités sur la pharmacotechnie avec notamment les différents aspects de la réglementation et les guides officiels disponibles. Ensuite, un état des lieux de l'activité de fabrication des préparations et des commandes établies par les services de l'AP-HM et les établissements extérieurs sera effectué.

En deuxième partie, nous présenterons la création d'un outil informatique permettant le calcul du coût total de fabrication d'une préparation, en s'adaptant à n'importe quel type de demande (magistrale, hospitalière ou même réalisée en période d'astreinte pharmaceutique).

Dans la troisième partie, une codification des préparations sera élaborée en tenant compte des préparations dont les prix sont homogènes. Grâce à cette codification, une tarification plus

claire de nos préparations deviendra possible. La mise en place de ces prix permettra d'observer des économies importantes en comparaison à ceux pratiqués par notre fournisseur extérieur habituel.

Enfin, en dernière partie de ce travail, nous proposerons quelques idées et pistes d'améliorations pour les outils développés pour une meilleure prise en charge et une amélioration de la qualité des prestations proposées par l'AP-HM.

PARTIE 1 : GENERALITES

La pharmacie à usage intérieur (PUI) des établissements de santé a été définie pour la première fois dans la loi n°92-1279 [1]. Cette loi charge notamment la PUI, « d'assurer la gestion, l'approvisionnement, la préparation, le contrôle, la détention ainsi que la dispensation des médicaments ». Le 26 décembre 2000, les missions de la PUI ont été précisées dans le décret n°2000-1316 et l'article R5104-15 du code de la santé publique (CSP) chargeant les PUI de la fabrication de préparations magistrales à partir de matière première ou de spécialités pharmaceutiques et de façon facultative, elles peuvent être autorisées à réaliser sous réserve de disposer des locaux adéquats, du personnel et de l'équipement, des préparations hospitalières à partir de matière première à usage pharmaceutique ou de spécialités pharmaceutiques en cas d'indisponibilité de la matière première.

I Définitions et réglementation

L'activité de pharmacotechnie d'une PUI se définit par la préparation de médicaments sous la responsabilité du pharmacien hospitalier. C'est une mission obligatoire pour la réalisation de préparations magistrales. La réalisation de préparations hospitalières est facultative mais elle permet néanmoins d'assurer la préparation de médicaments répondant à des exigences de qualité et de sécurité.

Les préparations sont des médicaments à part entière, leur réalisation et leur délivrance sont sous la responsabilité du pharmacien. L'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) assure le respect de la réglementation et de la sécurité des préparations. Elles sont réalisées seulement en absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée.

L'article L5121-1 du CSP définit les différents types de préparations :

- La préparation magistrale (PM) : « Tout médicament préparé selon une prescription médicale destinée à un malade déterminé en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ». Elle est préparée extemporanément en pharmacie pour un patient donné.
- La préparation hospitalière (PH) : « 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, en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée ». Celle-ci peut être préparée à l'avance, en petite série (lot comportant moins de 300 unités) et délivrée avec une prescription médicale à un ou plusieurs patients d'un établissement de soins.

Les PH doivent faire l'objet d'une déclaration [2], dans les conditions définies par l'arrêté du 29 mars 2011, auprès de l'ANSM afin qu'elle s'assure que celles-ci soient justifiées, en analysant les besoins thérapeutiques (dans ce cas-là, l'agence demande une harmonisation des formules, dans le cas contraire elle demande un arrêt de la distribution de la préparation), en identifiant les préparations « potentiellement à risque » à travers leur toxicité, en menant des inspections dans les établissements pharmaceutiques et en contribuant au suivi de la réglementation et du respect des bonnes pratiques de préparations.

Au sein des PH nous pouvons distinguer 2 sous types : les préparations stériles et les préparations non stériles. Toute PH est soumise à des contrôles garantissant la sécurité d'utilisation et doit correspondre avec les exigences qualité de la pharmacopée. Ces contrôles peuvent être réalisés au sein de la PUI, si elle dispose des équipements prévus, ou ils peuvent être confiés à un laboratoire sous-traitant en vertu d'un contrat écrit (article R. 5126-21). Dans ce cas, le pharmacien gérant de la PUI doit s'assurer que le laboratoire sous-traitant dispose des moyens et des compétences nécessaires à la réalisation de ces contrôles et il doit informer du recours à la sous-traitance au directeur général de l'ARS.

Compte tenu de leur statut de médicament, les effets indésirables liés aux préparations hospitalières doivent être obligatoirement déclarés auprès du système national de pharmacovigilance par un professionnel de santé, le patient ou les laboratoires pharmaceutiques.

Actuellement, les PH réalisées à l'AP-HM répondent à 3 types de besoins cliniques :

- Elaboration de formules de principes actifs à des concentrations ou indications nouvelles
 - Exemple : Solution de décontamination digestive sélective (DDS)
- Adaptation du dosage ou de la forme galénique des médicaments adultes ou de forme inadaptée à la population pédiatrique
 - Exemple : Sirop de Clonidine à 0,01 mg/mL
- Modification de concentration de médicaments existants :
 - Exemple : Collyre renforcé de Pipéracilline

II Référentiels

Pour renforcer l'assurance qualité et la conformité aux bonnes pratiques, les PUI disposent de guides et référentiels qui doivent être suivis comme le précise l'article R5121-5 du CSP.

2.1 Pharmacopée européenne et Formulaire national

La pharmacopée européenne [3] est la référence juridique et scientifique en Europe pour le contrôle qualité des préparations. Depuis juillet 2016, c'est la 9^{ème} édition de la pharmacopée européenne qui est en vigueur. Elle regroupe des normes officielles qui s'appliquent durant les processus de développement et de production des médicaments. Ces normes traitent de la composition qualitative et quantitative ainsi que des essais à effectuer sur les médicaments et les matières premières utilisées dans leur production. C'est un ouvrage obligatoirement suivi lors de l'élaboration des médicaments, contenant des monographies générales couvrant des classes de produits et des spécifications communes et reconnues, relatives à la qualité du médicament et qui a pour vocation de garantir une sécurité d'emploi des médicaments. Une version française de la pharmacopée est également en place (11^{ème} édition depuis le 1^{er} Janvier 2012), dont les textes sont complémentaires de la pharmacopée européenne.

Le formulaire national [4] est un support technique intégré à la pharmacopée française visant à standardiser et à homogénéiser la qualité des préparations réalisées en petites séries (maximum 300 unités). Il fournit également des méthodes de contrôles pour les formules décrites pour en assurer la qualité. Si la formule d'une préparation est décrite dans le formulaire national, le pharmacien doit se conformer à celle-ci.

2.2 Bonnes pratiques de pharmacie hospitalière

Les PUI des établissements de santé, des établissements médico-sociaux et des syndicats inter hospitaliers sont également soumises aux bonnes pratiques de pharmacie hospitalière (BPPH) [5] à la suite de l'article R. 5126-14 du CSP et l'arrêté du 22 juin 2001. Les BPPH sont des textes opposables regroupant des chapitres généraux concernant la gestion de la qualité, le personnel, les matériels et locaux ainsi que des lignes directrices particulières relatives à la préparation des dispositifs médicaux stériles ainsi que leurs annexes. Chaque chapitre énonce des principes et des objectifs à respecter pour le pharmacien hospitalier gérant de la PUI.

2.3 Bonnes pratiques de préparation

Les Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) [6], prévues aux articles L. 5125-1 et L. 5121-5 du CSP et publiées le 21 novembre 2007, doivent être appliquées pour tous les types de préparations (magistrales, hospitalières, officinales, des préparations de médicaments expérimentaux, des préparations nécessaires pour la recherche biomédicale et des préparations de médicaments radiopharmaceutiques.). Elles sont opposables pour tous les pharmaciens réalisant des préparations.

C'est un guide, découpé en 3 parties, exposant les principes généraux de préparations et de leur contrôle, la gestion de la qualité, la documentation, les rappels de lot ainsi que les conditions pour la sous-traitance en première partie puis en seconde et troisième partie, respectivement, des lignes directrices communes aux officines et PUI et des lignes directrices spécifiques s'appliquant uniquement aux PUI.

Depuis juillet 2019, une consultation publique a été ouverte pour la mise à jour des BPP.

2.4 Autres référentiels :

2.4.1 *United State Pharmacopeia (USP) et Japanese Pharmacopeia*

La pharmacopée américaine [7], publiée annuellement aux Etats-Unis par la *United State Pharmacopeial Convention* et la pharmacopée japonaise publiée par la *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency* [8] au Japon, font partie des trois « grandes » pharmacopées avec la pharmacopée européenne. Ces 2 autres pharmacopées se présentent sous forme de monographies concernant les médicaments, les ingrédients et compléments alimentaires et peuvent être utilisées pour compléter la pharmacopée européenne en cas de besoin comme par exemple l'évaluation du risque microbiologique des préparations réalisées ou des méthodes de détermination des dates de péremption. Ces trois pharmacopées sont des référentiels s'intégrant au système d'harmonisation internationale des normes.

2.4.2 Référentiel de pharmacie hospitalière de la société française de pharmacie clinique

La société française de pharmacie clinique (SFPC) a publié en 2010, en collaboration avec la haute autorité de santé (HAS), un référentiel de pharmacie hospitalière [9]. Celui-ci a été élaboré sur le modèle du manuel de certification des établissements de santé et constitue un outil d'auto-évaluation pour les praticiens exerçant en PUI leur permettant d'améliorer leur pratique professionnelle. La rubrique n°6, évoque notamment la partie préparation des médicaments et propose des critères couvrant l'analyse pharmaceutique d'une préparation, la faisabilité d'une préparation, sa réalisation, sa libération ainsi que sa délivrance. Chaque critère est divisé en niveaux avec des éléments d'appréciations à respecter.

2.4.3 Guide du GERPAC

Le groupe d'évaluation et de recherche sur la protection en atmosphère contrôlée (GERPAC), propose une diffusion des savoirs techniques et de compétences concernant la préparation de médicaments toxiques (anticancéreux), des médicaments stériles (collyres), de la nutrition parentérale, des médicaments de thérapie innovante et des préparations non stériles à visée systémique au travers différentes formes galéniques. Celui-ci propose un guide méthodologique [10] sur la stabilité des préparations liquides pharmaceutiques stériles et non stériles, rédigé en collaboration avec la SFPC. Ce guide se place comme un outil d'aide à la réalisation des études de stabilité. Il est décomposé en huit chapitres, qui décrivent les paramètres à prendre en compte lors d'une étude de stabilité, apportent des méthodologies adaptées pour leur mise en œuvre ainsi qu'une aide à la validation et l'interprétation des résultats. Il contribue ainsi à la sécurisation de la préparation grâce au maintien de ses propriétés durant toutes les étapes de son circuit.

2.4.4 International Conference on Harmonisation (ICH)

Le besoin d'harmonisation et l'évaluation des médicaments de façon indépendante a conduit à L'international Conference on Harmonisation, qui est une association internationale fondée en 1990, et ayant pour but d'harmoniser les données et des règlements lors du développement des médicaments. Cette association regroupe les aspects scientifiques et techniques lors du développement des médicaments et publie des lignes directrices concernant quatre domaines :

la qualité, la sécurité, l'efficacité ainsi que des lignes directrices multidisciplinaires qui sont utilisés dans le développement ou la fabrication de médicament. Les lignes directrices Q2 [11] et Q10 [12] sont particulièrement intéressantes pour les PH puisqu'elles concernent respectivement le choix et l'évaluation des paramètres des méthodes analytiques pour la ligne Q2 et la mise au point d'un système de qualité pharmaceutique performant dans un souci d'amélioration continue du circuit du médicament y compris lors des étapes de fabrication pour la ligne Q10.

2.5 Règles d'étiquetage

Depuis le 29 Octobre 2012 et le décret n°2012-1201, l'étiquetage des PH est obligatoire pour mieux assurer la sécurité et la traçabilité des préparations. Ainsi des normes pour le format, la police utilisée et les mentions relatives à l'identification précise, la traçabilité et la sécurité d'utilisation de la préparation ont été établies :

- Le format de l'étiquette : l'étiquette doit avoir un fond blanc et doit être la plus grande possible par rapport au conditionnement. En cas de préparation liquide, l'étiquette ne doit pas empêcher l'utilisateur de vérifier l'absence de particule et la limpidité de la solution.
- La police de l'étiquette : Elle doit être la plus lisible possible en privilégiant les caractères minuscules et noirs (sauf pour le chlorure de potassium et l'adrénaline).
- Les mentions requises : La dénomination commune internationale (DCI) ou si elle n'existe pas la ou les substances actives présentes dans la préparation. Les coordonnées de la pharmacie ou de l'établissement pharmaceutique qui a réalisé la préparation. Un espace est également requis pour reporter le numéro d'enregistrement apposé par la pharmacie au moment de la dispensation.

Pour aider à la réalisation d'étiquette conforme, l'ANSM a publié sur son site des logigrammes pour tous les types de préparations pouvant être réalisées, renvoyant vers un modèle d'étiquetage pour les cas généraux et les cas particuliers [13].

La figure 1, ci-dessous, représente un exemple du modèle d'étiquette d'une PH à l'AP-HM, sous forme de gélule, basée sur le modèle A12 du logigramme disponible sur le site de l'ANSM.

AP-HM Pharmacie – Hôpitaux Sud
Gélules de PRINCIPE ACTIF X mg
Uniquement sur ordonnance
Respecter les doses prescrites
Lot : XXXXXXXXXX
Exp : XX/XX/XXXX
Quantité :

Figure 1. Exemple d'étiquette utilisée à la PUI Sainte marguerite pour les gélules

2.6 Guides de facturation

2.6.1 Tarex :

Le Vidal Tarex [14] est un support édité par VIDAL®, qui comporte des informations rassemblées en 3 grandes parties relatives à la législation, la nomenclature LPPR (Liste des Produits et Prestations Remboursables) et le préparatoire. Cette dernière partie présente les règles de remboursements des préparations en officine ainsi que la tarification des PM et des préparations officinales. La tarification est établie selon la base de la Tarification Pharmaceutique Nationale (TPN) mis en place en 1974 mais qui n'a pas bénéficié de mise à jour depuis. Elle prend en compte les coûts de manipulation, le coût d'exécution d'une ordonnance, les coûts selon la forme de la préparation, le barème et la qualification professionnelle du manipulateur, le tarif des récipients, des produits chimiques et des excipients. Certains tarifs spécifiés sont hors taxes (HT), d'autres sont toutes taxes comprises (TTC), c'est au pharmacien d'appliquer le taux de taxe lors du calcul du prix d'un lot de préparation. Le prix obtenu est le prix HT d'un lot de préparation auquel on applique un taux de taxe sur la valeur ajoutée (TVA) à 2,1 %.

2.6.2 Règles de facturation des soins dispensés dans les établissements de santé

Le 15 septembre 2009, un document publié par le ministère de la santé et des affaires sociales [15] reprend les règles de facturations pour la rétrocession de médicaments. Les médicaments rétrocédés sont remboursés aux établissements de santé sur la base de leur prix de cession au public (article R.5126-110 du CSP).

Pour les PH et les PM, le prix de cession est égal au coût de fabrication + TVA + la marge forfaitaire par ligne de prescription (article R.5126-109 du CSP).

Les médicaments rétrocedés sont soumis à la TVA, (déjà incluse dans la marge forfaitaire). Le taux est de 2,10%, qu'il concerne le médicament ou la marge forfaitaire (Article 281 octies du code général des impôts) [16].

La marge forfaitaire permet de prendre en compte les frais inhérents à la gestion et à la dispensation des médicaments rétrocedés. Elle est fixée par arrêté des ministres chargés de la santé, de la sécurité sociale et de l'économie et s'élève à 22 € depuis le 1er janvier 2010 par ligne de prescription et elle s'ajoute après application de la TVA.

Les PH ne font pas l'objet d'un arrêté pour être inscrites sur la liste de rétrocession mais sont inscrites de fait, en application de l'article R.5126-104 du CSP.

2.7 Conditions de sous-traitance pour d'autres établissements

La sous-traitance de préparations hospitalières est autorisée par l'alinéa 4 de l'article de loi L. 5126-6 du CSP sous réserve d'une autorisation délivrée par l'ARS et à titre exceptionnel. En effet, si une pharmacie ne dispose pas des moyens techniques et des locaux nécessaires pour toutes les étapes du processus de préparation ou seulement une partie, comme les contrôles, elle peut avoir recours à la sous-traitance. Pour cela, une convention définissant le cadre, les rôles et les responsabilités de chacun doit être signée par les deux établissements (la PUI « prestataire » et la PUI « donneur d'ordre »). Comme défini dans les BPP, toutes les étapes de fabrication, conditionnement et étiquetage doivent être réalisées par une seule et même PUI. La convention va également préciser le type de préparation à réaliser, les conditions de fabrication, les conditions de contrôle, le transport et les modalités d'informations en cas de retrait de lot ou de problème détecté à posteriori sur un lot de préparation. Le pharmacien de la PUI « donneur d'ordre » doit veiller au respect des bonnes pratiques de réalisation des préparations et ainsi pourra avoir accès à l'ensemble des documents du système d'assurance qualité du « prestataire » et pourra, également, auditer les modalités de préparations et les contrôles effectués. Les préparations sont ensuite facturées à l'établissement demandeur selon des modalités et une grille tarifaire définie, eux aussi, dans la convention et celle-ci peut être ré-évaluée après un temps établi dans la convention. La grille tarifaire tient compte des coûts de fabrication, de contrôle, des frais logistiques et d'une marge arbitraire. La durée de la convention entre deux établissements ne peut excéder 5 ans au total. [17]

III Mise en place d'une préparation hospitalière, exemple du bétaxolol à 1 mg/mL

La mise en place d'une nouvelle PH est un travail long et rigoureux et fait suite à une demande des prescripteurs en général, soit à un volume important de PM en temps normal, soit à une demande fréquente en période d'astreinte pharmaceutique ou après un jugement dit « indispensable » par l'ANSM.

3.1 Intérêts d'une préparation hospitalière

La fabrication de PH présente l'avantage d'adapter les formes pharmaceutiques et les dosages pour des patients particuliers, de compenser le manque d'intérêt de l'industrie pharmaceutique pour certaines formes et de mettre à disposition des formules innovantes non disponibles sur le marché.

En plus de ces avantages, cela permet également de sécuriser le circuit du médicament de manière globale car les PH sont soumises à des exigences de qualité. Enfin la production de PH engendre une forme d'économie. En effet, la production de lots plus importants par rapport aux PM, l'harmonisation des procédés de fabrication et la détermination d'une durée de conservation entraînent un coût moins élevé de l'unité produite.

A l'AP-HM, la PH d'une solution buvable de bétaxolol a été décidée car cette préparation est jugée indispensable par l'ANSM [18]. La volonté de sécuriser cette préparation, de diminuer le risque d'erreur en cas de réalisation en période d'astreinte pharmaceutique et la demande des services ont motivé son élaboration. Elle se décompose en plusieurs étapes clés.

3.2 Etude bibliographique

Tout commence par une recherche de publications ou d'une formulation en rapport avec la PH et de son intérêt. Le bétaxolol est couramment utilisé à une dose de 0,25 mg/kg, en association avec le glucagon, dans des tests de stimulation de l'hormone de croissance pour éliminer un déficit [19]. Il peut également être utilisé en cas d'hypertension artérielle. Le bétaxolol existe sur le marché sous forme de comprimé à la dose de 20 mg, ce qui est inapproprié pour un usage pédiatrique d'où la demande de PH de solution buvable avec un dosage de 1 mg/mL plus adapté et plus sécurisé pour l'administration aux enfants.

3.3 Etude de faisabilité

Lors de l'étude de faisabilité, on recherche l'existence de la matière première en vrac de préférence. Si la matière première n'existe pas il est possible de partir d'une spécialité pharmaceutique ayant déjà l'AMM (comme pour les collyres de néosynéphrine par exemple).

3.3.1 Préparations sous forme liquide

Dans le cas où aucune publication n'a été trouvée, il faut d'abord rechercher l'excipient donnant les meilleurs résultats d'osmolarité, de pH et de viscosité pour une préparation sous forme liquide. Pour la solution buvable de bétaxolol, nous avons fabriqué 3 solutions différentes avec un excipient donné : le Syrspend® Cherry, le Syrspend® PH4 en poudre et l'Inorpha®. Après l'envoi d'un échantillon de la solution fabriquée au laboratoire de contrôle, les recherches se concentrent sur les paramètres physico-chimiques (pH, viscosité, osmolarité). Le pH a un rôle important dans la solubilisation du principe actif, sa valeur optimale diffère selon la molécule active. Toutefois, pour des valeurs extrêmes de pH, il peut être responsable d'une dégradation importante du principe actif. Pour les préparations de collyres, le pH est un paramètre important car une valeur trop éloignée du pH lacrymal peut entraîner des douleurs ou des sensations d'irritations. Par voie orale l'administration de médicament ayant une osmolarité supérieure à 1000 mOsm/kg entraîne un risque d'effets indésirables gastro-intestinaux à type de constriction du pylore, nausées, vomissements, irritations gastriques ou diarrhées osmotiques. Pour une administration entérale en pédiatrie, une osmolarité comprise entre 300 et 350 mOsm/kg est considérée comme optimale [20]. Enfin, la viscosité peut évoluer au cours du temps en donnant des préparations plus fluides ou plus visqueuses.

Une variation de plus de 10 %, de la valeur initiale, d'un de ces 3 paramètres marque une instabilité de la préparation.

Dans le cas du bétaxolol, c'est le Syrspend® en poudre qui a été retenu, car c'est l'excipient qui a montré les meilleurs paramètres physico-chimiques avec une osmolarité de 35 mOsm/kg et un pH de 4,67.

3.3.2 Préparations sous forme solide

Pour les gélules, l'excipient utilisé est en grande majorité la cellulose microcristalline du fait de ses propriétés « neutres », sauf indication contraire du médecin ou si la dégradation du principe actif est trop importante à cause de l'excipient (par exemple l'amiodarone à 5 mg nécessite l'emploi de mannitol, car le principe actif se dégrade trop rapidement en présence de cellulose microcristalline).

Un protocole est ensuite élaboré en fonction du résultat des recherches. Un premier lot est ensuite réalisé afin de mettre au point des méthodes d'identification du principe actif, du dosage de sa teneur ainsi qu'une recherche microbiologique. Ces méthodes sont réalisées en conformité avec les exigences de la pharmacopée européenne.

3.4 Etude de stabilité :

3.4.1 Préparations sous forme liquide :

Après avoir déterminé les méthodes de contrôles qui seront utilisées pour la nouvelle préparation, une production de 3 lots (pour la réalisation de tests dans différentes conditions de conservation définies dans les recommandations ICH) est mise en route afin de mener une étude de stabilité. Cette étude a pour but de déterminer la stabilité de la préparation ainsi que ses conditions de stockages. Pour les PH liquides, le laboratoire de contrôle, détermine à T0, la teneur moyenne, le pH moyen, la viscosité moyenne et le dénombrement microbien des 3 lots puis il les place dans différentes conditions de stockage : au réfrigérateur, au réfrigérateur après ouverture et à température ambiante. Après 24h et pendant au minimum 1 mois, la teneur, le pH, la viscosité et le dénombrement microbiologique sont à nouveau réalisés. Si les valeurs restent comprises dans un intervalle de plus ou moins 10% des valeurs initiales la préparation est considérée comme stable dans ces conditions de conservation. L'étude de stabilité peut durer jusqu'à 1 an, et la date de péremption de la préparation peut évoluer en fonction des résultats de l'étude prolongée. Usuellement, si la préparation est stable pendant au moins 1 mois entre 2°C et 8°C, elle peut commencer à être produite en attendant la suite des études de stabilité.

3.4.2 Préparations sous forme solide :

Pour les préparations sous forme de gélules, les essais à réaliser consistent à vérifier leur uniformité, en réalisant un essai d'uniformité de teneur ou une variation de masse. L'uniformité de masse est également requise. Des mesures appropriées doivent être prises pour assurer la qualité microbiologique des gélules et un contrôle microbiologique doit être assuré selon les méthodes décrites dans la pharmacopée. Les critères d'acceptations sont établis sur la base du dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT) et sur le dénombrement des moisissures/levures totales (DMLT). L'absence de microorganisme spécifique est également vérifiée grâce à l'ensemencement de milieux sélectifs. Les microorganismes spécifiques à rechercher sont précisés dans le tableau 5.1.4-1 de la pharmacopée européenne. Dans le cas des formes solides non aqueuses, c'est l'absence d'*Escherichia Coli* qui doit être vérifiée.

En plus de ces critères, il peut apparaître des produits de dégradation dans le temps selon les principes actifs. Il faut alors se référer aux monographies décrites dans la pharmacopée pour identifier le produit de dégradation ainsi que sa teneur. La pharmacopée précise la quantité maximale de produit de dégradation acceptée.

Tous ces paramètres sont mesurés dans le temps pour déterminer une durée de conservation de la préparation.

Une fois que les étapes de recherche et d'élaboration du protocole ont été effectuées et que les résultats sont conformes aux exigences de qualité, la préparation hospitalière peut être produite et proposée à la dispensation aux services demandeurs de l'AP-HM.

IV Etat des lieux de l'activité du préparatoire de la PUI Sainte-Marguerite

Depuis 2014, le pôle pharmacie de l'AP-HM s'est engagé dans un programme de sécurisation des PM afin de réduire le risque d'erreur préjudiciable pour le patient. Pour sécuriser le circuit du médicament et notamment celui des préparations, le pôle pharmacie a décidé de transformer les PM les plus demandées en PH. L'harmonisation des procédés de fabrication et la sécurisation de la fabrication permet de répondre plus rapidement à un fort volume de prescription des préparations. L'activité du préparatoire est répartie en fonction de la stérilité ou non du produit fini : les PH stériles (collyres) et les PH non stériles avec notamment les

gélules et les solutions buvables. L'ensemble des PH disponibles aujourd'hui à l'AP-HM sont réunies en annexe 1.

4.1 Les préparations stériles

En concertation avec les ophtalmologues, quatre molécules antibiotiques et deux molécules antifongiques ont été sélectionnées afin de fournir des solutions renforcées de collyres, destinées à traiter les urgences thérapeutiques ophtalmiques. Aucune de ces molécules n'est disponible sur le marché sous une forme galénique compatible avec une administration oculaire hormis la Gentamicine. En parallèle, des collyres de Néosynéphrine à 1,25% (dont le dosage est plus adapté à la population pédiatrique) sont également fabriqués pour le dépistage de la rétinopathie chez le nouveau-né. L'ensemble des PH stériles disponibles à l'AP-HM est résumé dans le tableau suivant :

Préparations hospitalières stériles disponibles à l'AP-HM		
Type	Nom de la préparation	Dosage
Collyre	Amphotéricine B	5 mg/mL
Collyre	Gentamicine	14 mg/mL
Collyre	Néosynéphrine	1,25%
Collyre	Pipéracilline	20 mg/mL
Collyre	Vancomycine	50 mg/mL
Collyre	Voriconazole	10 mg/mL

Tableau 1. Liste des préparations hospitalières stériles disponibles à l'AP-HM

4.2 Les préparations hospitalières non stériles

L'activité du préparatoire pour les préparations non stériles est principalement axée vers la pédiatrie. Elles sont représentées sous forme de gélules, solution buvable, suspension buvable et sirops. Certaines préparations sont proposées à différents dosages comme la spironolactone ou la morphine. D'autre part, des gélules de Warfarine à 0,2mg ou de Carbidopa à 200mg sont également réalisées car ces dosages ne sont pas disponibles sur le marché. Enfin des suspensions buvables et des gels de DDS ont été mis au point pour les patients en réanimation. Le tableau 2 regroupe la liste des PH non stériles disponibles à l'AP-HM.

Préparations hospitalières non stériles disponibles à l'AP-HM		
Type	Nom de la préparation	Dosage(s)
DDS	Gel buccal 30 ml	-
DDS	Suspension buvable 10 ml	-
DDS	Suspension buvable 120 ml	-
Gélule	Allopurinol	300mg
Gélule	Amiodarone	5mg 20mg 50mg
Gélule	Carbidopa	200mg
Gélule	Mélatonine	2mg
Gélule	Nicardipine	0,5mg 2mg 5mg
Gélule	Pilocarpine	5mg
Gélule	Spironolactone	2,5mg 10mg
Gélule	Warfarine	0,2mg
Solution buvable	Acide ursodesoxycholique	10 mg/mL
Solution buvable	Betaxolol	1 mg/mL
Solution buvable	Caféine	4 mg/mL
Solution buvable	Clonidine	0,01 mg/mL
Solution buvable	Mélatonine	1 mg/mL
Solution buvable	Morphine	0,2 mg/mL 1 mg/mL
Solution buvable	Sildénafil	5 mg/mL
Solution buvable	Spironolactone	5 mg/mL
Solution cutanée	Acide borique	3,00%

Tableau 2. Liste des préparations hospitalières non stériles disponibles à l'AP-HM

4.3 Autres préparations magistrales

Diverses PM sont encore réalisées aujourd'hui selon les études de faisabilité et la disponibilité des matières premières comme la vaseline salicylée, la pâte à l'eau ou encore les lavements aux 3 huiles. Elles constituent les formules les plus couramment demandés.

4.4 Rapport d'activité à la PUI de l'hôpital Sainte Marguerite entre 2014 et 2018

4.4.1 Activité du préparatoire de la PUI Sainte-marguerite

Depuis 2014, l'activité de PH de l'AP-HM a été concentrée sur le site de Sainte-Marguerite afin de réunir les préparations en un endroit unique permettant une meilleure gestion des ressources matérielles, des contraintes de personnels et répondant ainsi à une politique économique. La figure 2 montre l'évolution constante de l'activité de préparation en 4 ans pour tous les types de préparations. Nous pouvons observer que l'activité n'a fait que s'accroître depuis 2014. L'écart de production s'explique par la mise en place de nouvelles préparations chaque année, par la demande de plus en plus importante des services de l'AP-HM, mais aussi par la sous-traitance de production pour d'autres hôpitaux.

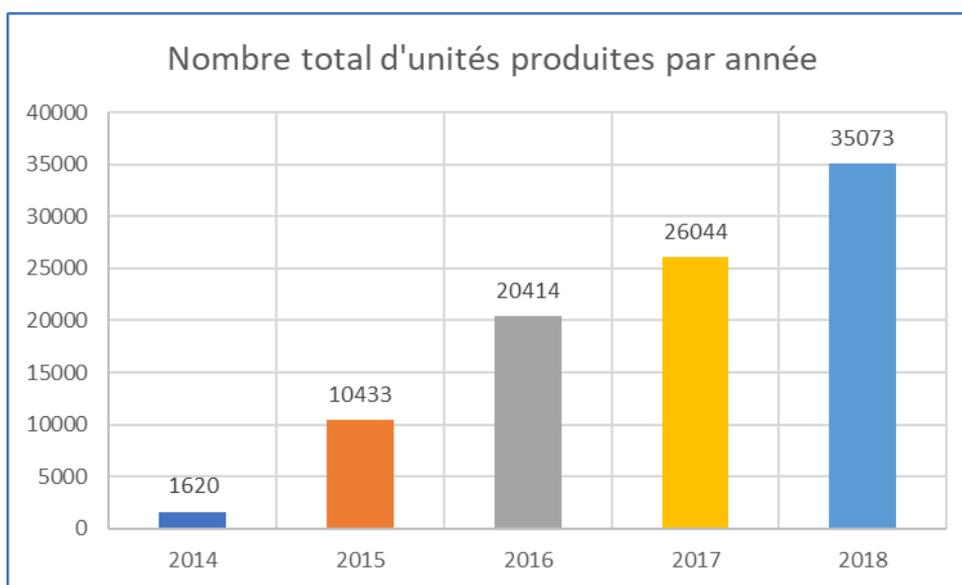


Figure 2. Activité de préparation depuis 2014 à la PUI Sainte marguerite

La figure 3 représente le nombre d'unités de PM produites depuis 2014. Ici aussi nous constatons que le nombre d'unités produites n'a cessé d'augmenter entre 2014 et 2017. Ceci peut s'expliquer par le fait que l'activité de préparation en garde des hôpitaux de la Timone a été transférée sur les gardes de la PUI Sainte-Marguerite afin de partager la charge de travail. Une nette diminution a eu lieu entre 2017 et 2018, probablement due à la transformation des

PM les plus demandées pendant les gardes en PH, et contribuant ainsi à sécuriser le circuit des préparations en garde.

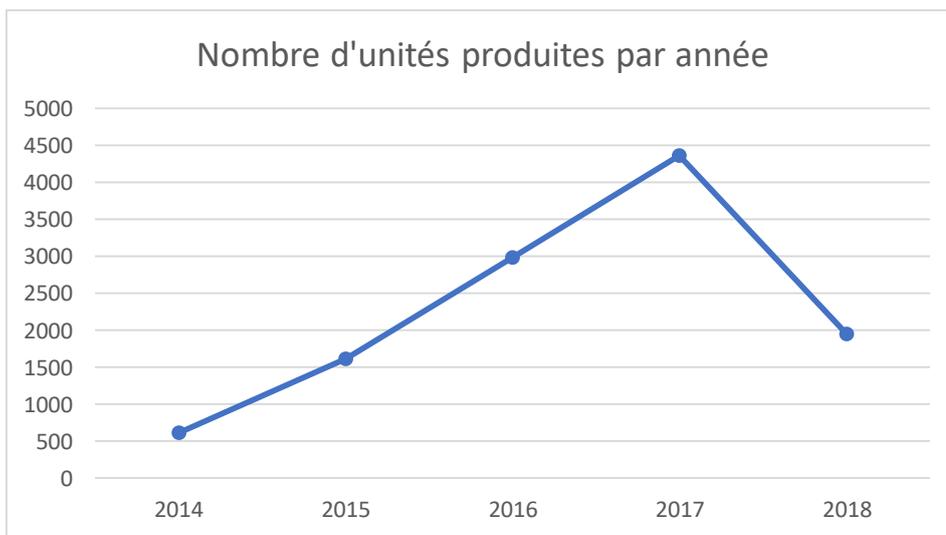


Figure 3. Total de préparations magistrales depuis 2014

Concernant l'activité de préparations hospitalières à la PUI Sainte marguerite (Figure 4), étant donné la demande constante des services de l'AP-HM et la sous-traitance de plus en plus importante également, le nombre de PH reste en perpétuelle évolution passant de 1510 unités produites en 2014 à plus de 33000 en 2018. Cette activité va encore être menée à évoluer car la liste des PH disponibles s'étend d'année en année.

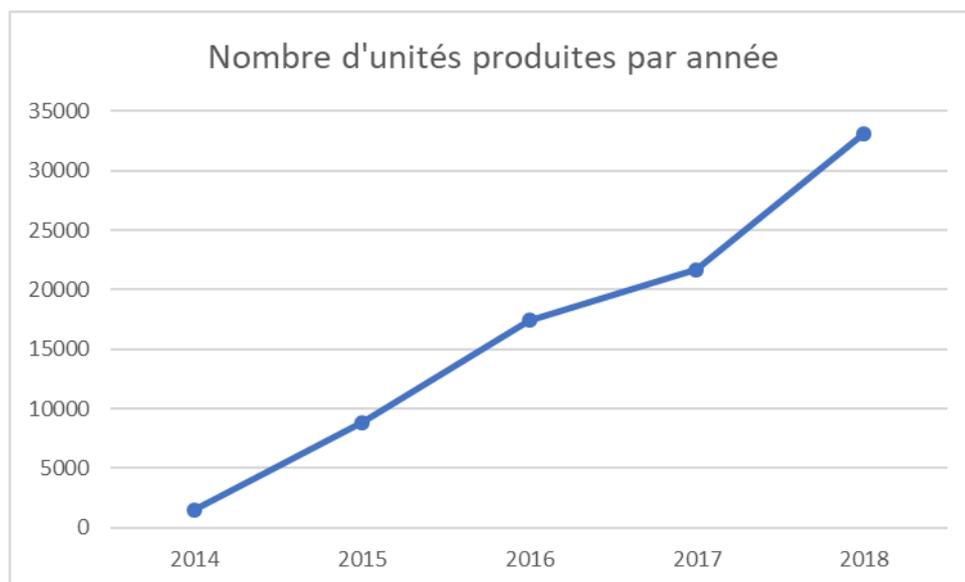


Figure 4. Total de préparations hospitalières depuis 2014

En quatre ans, le nombre moyen de préparations stériles fabriquées s'élève à 2490 unités par an. La proportion d'unités de préparations non stériles produites est environ 6 fois plus importante et représente 85% de notre activité (Figure 5). En effet, le nombre de préparations non stériles disponible est beaucoup plus important. De plus les collyres sont produits par lot de taille importante, mais ne dépassant pas 100 unités, et sont gardés pour la plupart jusqu'à 3 mois au congélateur, ce qui allonge le temps de conservation et donc diminue le turn-over des lots.

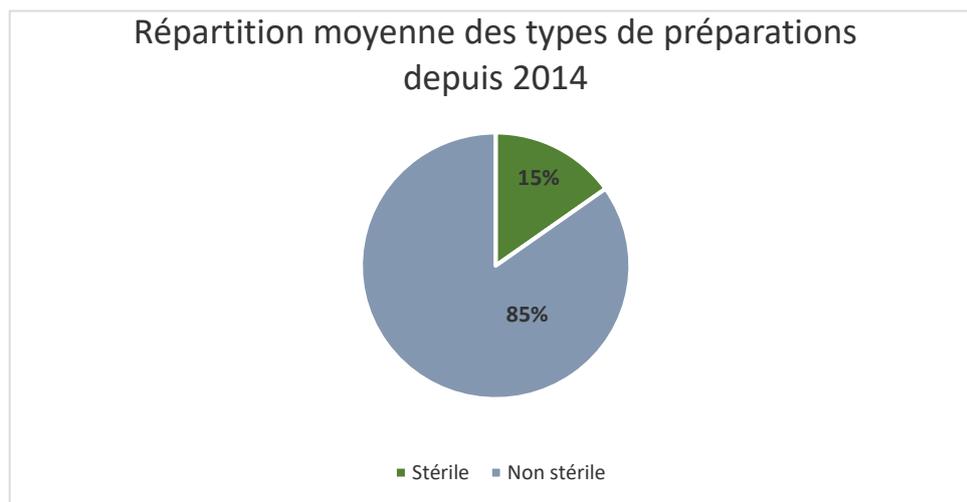


Figure 5. Répartition des types de préparations réalisées depuis 2014

4.4.2 Gestion des stocks et de la fabrication des préparations

Depuis septembre 2018, nos préparations sont gérées grâce à un fichier Excel®, qui regroupe les données concernant les stocks avec les numéros de lot, les dates de péremption, les sorties réalisées pour les autres PUI de l'AP-HM, les sorties réalisées dans le cadre de la sous-traitance pour les autres hôpitaux, ainsi que les sorties des lots non conformes et des pertes et casses. L'avantage de ce fichier est de nous offrir une vision globale sur les quantités et les préparations dont les dates de péremption arrivent à échéance, nous permettant ainsi d'anticiper la préparation de nouveaux lots.

De plus, un fichier d'activité réunissant le nombre d'unités préparées par spécialité chaque mois, est tenu à jour grâce à l'ordonnancier. Entre septembre 2018 et juillet 2019, le nombre d'unités totales préparées s'élève à 30630. Au total, 3443 unités ont été perdues pour

différentes causes (péremption, flacons cassés essentiellement) soit une perte de 11% de la production.

En 9 mois, seulement 21 lots produits sur les 274 au total n'ont pas passé les tests de conformité et n'ont donc pas été libérés soit 7,4% de lots non libérés.

Parmi ces non-conformités on note 3 causes principales : une non-conformité de teneur, une non-homogénéité de la préparation, et pour quelques lots une contamination bactérienne. Les proportions de causes de non-conformités sont représentées dans la figure 6.

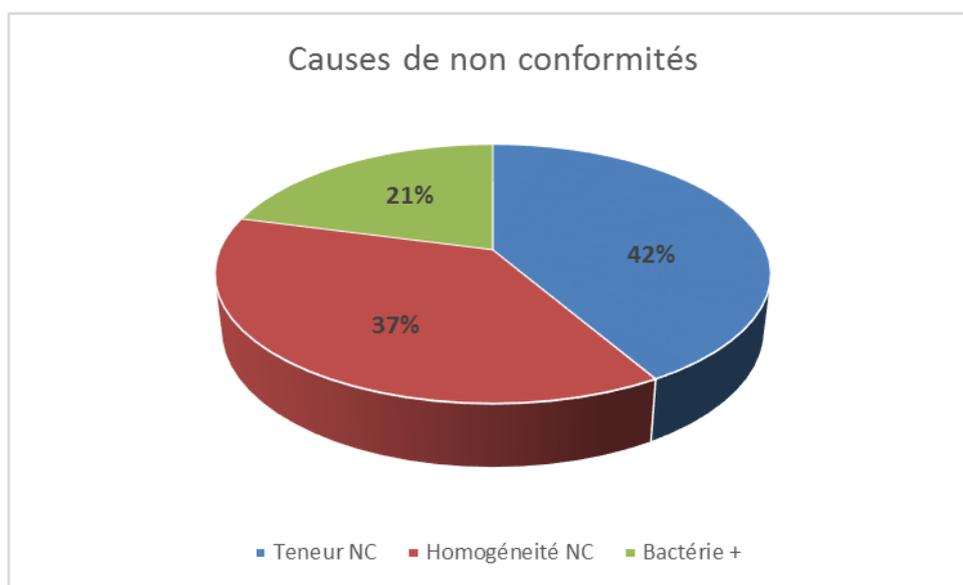


Figure 6. Principales causes de non-conformité des lots

4.4.3 Gestion des commandes à la PUI Sainte-Marguerite

Lors de la réception d'un fax de commande, l'interne en poste prend en main la préparation de la commande. Pour cela il commence par vérifier, grâce au fichier Excel®, la disponibilité du stock et les dates de péremption. En cas d'anomalie, il se charge d'appeler le site demandeur afin de préciser le problème rencontré et de trouver un terrain d'entente. Un ordonnancier de dispensation, est alors rempli avec la date, le type de préparation (magistrale ou hospitalière), le numéro d'enregistrement, le type de préparation, le nom de la préparation, la quantité dispensée et le nom site demandeur. Il édite ensuite des bons d'expéditions et des bons de livraisons, reprenant chacun le nom de la préparation, la quantité dispensée, le ou les numéros de lots dispensés, la date de péremption du lot, la date d'expédition de la commande et le nom du responsable de la commande, une fois la partie « administrative » terminée, la commande est préparée. Un exemple de bon d'expédition édité par la PUI est disponible en annexe 2. Les

préparations qui se conservent à température ambiante sont envoyées en sachet et les produits qui se conservent au frais sont expédiés dans une glacière pour respecter la chaîne du froid. Les collyres sont des cas particuliers. Ils sont conservés au congélateur avec des étiquettes provisoires. Lors de leur expédition au site demandeur, la date de péremption du collyre est ré-évaluée. Par exemple, d'après les études de stabilités menées à l'AP-HM, un collyre de Gentamicine se conserve pendant 3 semaines après décongélation. L'étiquette provisoire est remplacée par une étiquette définitive comportant le numéro de lot et la nouvelle date de péremption. La figure 7 montre un exemple d'étiquette provisoire et définitive d'un collyre. A noter que pour des raisons pratiques, les collyres destinés à la vente au public (VP) de l'hôpital de la conception sont expédiés congelés. Les étiquettes provisoires sont tout de même remplacées par des étiquettes spécifiques reprenant la date de fabrication, la date de fin de congélation et la date de péremption au réfrigérateur.

Une fois les produits réunis, un pharmacien se charge de vérifier la commande notamment, les quantités, les numéros de lot et les dates de péremption. Il valide ensuite la commande en signant le bordereau d'expédition. La commande est ensuite mise au départ, les bordereaux d'expédition étant faxés au site demandeur, et les bons de livraisons sont ajoutés dans la glacière ou le sachet préparé.

Pour finir, la commande est « facturée » en tenant à jour les sorties dans le fichier Excel® et en effectuant le transfert des préparations dans le logiciel Pharma® depuis le magasin de la PUI vers le magasin du site demandeur. Un dossier d'archivage reprenant le papier de demande, les bordereaux d'expéditions signés, l'accusé de réception du fax, et les traçabilités de sorties du fichier de gestion des stocks et de Pharma®. Un logigramme reprenant les étapes de préparation des commandes est disponible en annexe 3.

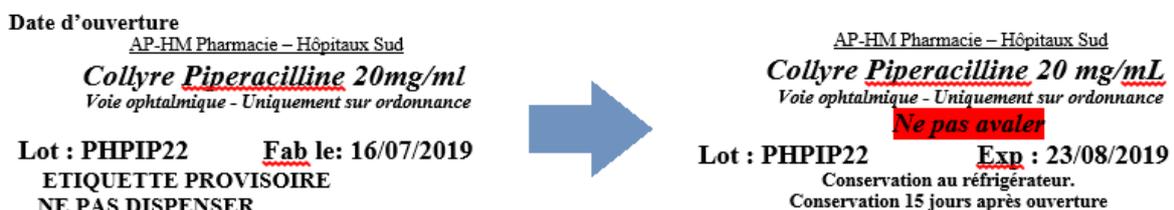


Figure 7. Exemple d'étiquette provisoire et étiquette définitive

4.4.4 Bilan des commandes au sein de l'AP-HM

Depuis le début du recueil des données à l'aide du fichier Excel® de gestion des stocks, 241 commandes au total ont été passées par les PUI de l'AP-HM dont 119 concernaient des commandes de produits stériles. Cela représente, en tout, 902 lignes délivrées en 9 mois soit une moyenne de 24 commandes par mois. Une commande comporte entre 3 et 4 spécialités différentes. Nous avons ensuite passé en revue les données pour chaque site.

Les sites les plus demandeurs sont celui de la Timone avec 80 commandes passées et celui de Nord avec 71 commandes. Ces 2 sites passent en moyenne entre 6 et 7 commandes par mois, du fait de la consommation importante des préparations hospitalières par les services de soins. Effectivement, cela peut s'expliquer par la présence de services de réanimation à l'hôpital Nord (consommation essentiellement de DDS) mais aussi par la présence de services de pédiatrie dans les 2 localisations et des services d'urgences ophtalmiques. L'hôpital de la Conception possède également des services de néonatalogie et de réanimation, le nombre total de commande passées est légèrement en dessous des 2 autres hôpitaux mais s'élève tout de même à 62 commandes au total avec en particulier des gélules de spironolactone, des collyres de Néosynéphrine pour les services de néonatalogie et de réanimation pédiatrique et des DDS pour les services de réanimation adulte. La VP de l'hôpital de la Conception nous commande régulièrement des PH stériles destinées à la rétrocession. Tous les sites de l'AP-HM passent des commandes de préparations stériles. Les PUI de la Timone et la VP de la Conception sont les 2 services les plus demandeurs avec respectivement 58% et 100% de commandes de PH stériles avec en moyenne 2 à 3 collyres différents par commande. Les PUI de la Conception et de l'hôpital Nord ne se procurent que des collyres de Néosynéphrine, ce qui peut expliquer le nombre légèrement inférieur de commandes de préparations stériles. Un résumé des données recueillies est présenté dans l'annexe 4.

4.4.5 Bilan de commandes pour les hôpitaux extérieurs à l'AP-HM

Depuis novembre 2018, la PUI de Sainte marguerite a signé une convention avec 2 hôpitaux militaires, l'Hôpital d'Instructions des Armées (HIA) Laveran situé à Marseille et l'HIA Sainte Anne à Toulon. Cette convention concerne la sous-traitance de fabrication des PH. Ainsi l'HIA Sainte Anne, bénéficie depuis des DDS fabriquées à l'AP-HM et passe tous les mois une commande de produits. En 7 mois, 235 unités de DDS à 120 mL et 479 unités de gel buccal ont été livrées.

L'HIA Laveran commande des collyres renforcés de gentamicine, de pipéracilline et de vancomycine.

Aujourd'hui la sous-traitance représente une infime partie de l'activité du préparatoire, avec seulement 2 commandes par mois et un total de 723 unités vendus. Cependant, cette activité est potentiellement amenée à évoluer avec le temps, le Centre Hospitalier (CH) d'Annecy par exemple a pris des renseignements pour réaliser un devis de production afin d'éventuellement signer une future convention entre nos deux hôpitaux.

4.4.6 Activité essais cliniques

Le préparatoire est également impliqué dans des activités de préparations de gélules pour des essais cliniques. En effet, c'est une activité de plus en plus demandée par de nombreux investigateurs qui représente aujourd'hui 74 000 unités par an. Elle demande une rigueur de préparation et de double contrôle qui sont chronophages. Ces préparations consistent pour la plupart à faire soit de la sur-encapsulation de gélule d'un principe actif ou de gélules placebo mais elles consistent aussi à préparer des gélules unitairement avec une masse déterminée et précise de principe actif. De nouveaux essais sont en cours de mise en place, ce qui demandera encore plus de temps préparateur nécessaire au bon fonctionnement du préparatoire.

PARTIE 2 : COÛTS DES PRÉPARATIONS

L'évolution constante de l'activité du préparatoire et l'importance des coûts engendrés ont entraîné une volonté d'évaluation et de valorisation de l'activité. Le prix des PH est compris dans les forfaits de prise en charge des patients, dans le cadre de la tarification à l'activité (T2A), appelés Groupements Homogènes de Séjour (GHS). Toutefois il est nécessaire pour les établissements de connaître et d'être en mesure de justifier le coût de total de fabrication de tous les types de préparations, comme le stipule l'article 6145-7 du CSP.

I. Détermination des coûts

1.1 La comptabilité analytique hospitalière

La comptabilité analytique hospitalière est un outil de gestion et de pilotage dont les objectifs consistent en une meilleure connaissance des coûts et des recettes des différentes fonctions. Les résultats obtenus permettent de fournir des informations prévisionnelles.

Deux grands modèles de calcul de coûts existent : les coûts partiels et les coûts totaux. Chaque modèle peut être approché selon une méthode définie (par exemple pour les coûts partiels, on peut appliquer la méthode des coûts variables et spécifiques).

En comptabilité analytique hospitalière, le modèle retenu est celui des coûts complets. [21]

1.2 Modèles de calcul des coûts

Trois méthodes principales sont proposées par le guide de comptabilité analytique hospitalière afin d'approcher les coûts complets : La méthode des coûts complets, la méthode ABC, la méthode des coûts partiels.

1.2.1 Méthode des coûts partiels

La méthode dite des coûts partiels considère les charges selon leur caractère fixe, variable ou mixte au regard du niveau de la production. Elle consiste à déterminer une marge entre le prix de vente et les coûts variables d'un produit, mesurant sa contribution à la couverture des charges fixes et à l'obtention du résultat de l'entreprise.

1.2.2 Méthode ABC

La méthode ABC ou "Activity Based Costing" est fondée sur la description des processus. Cette méthode mesure très précisément les coûts associés aux ressources consommées par les activités qui constituent le processus.

Sa mise en œuvre est longue et onéreuse mais elle est plus pertinente pour éclairer des décisions concernant des processus isolés.

1.2.3 Méthode des coûts complets

La méthode des coûts complets considère l'ensemble des charges selon la possibilité de les affecter directement ou indirectement au coût. Le coût complet représente donc la somme des coûts directs et des coûts indirects répartis et imputés à l'aide de clés de répartition.

Les coûts directs sont des charges qui affectent immédiatement le coût du produit. Ils sont représentés par les consommables, les matières premières, la main d'œuvre directe...

Les coûts indirects sont issus d'activités supports, et ne rentrent pas directement dans la production de la préparation. Ils correspondent aux coûts des équipements amortis dans le temps, aux frais de fonctionnements, aux frais de structures...

Cette méthode est celle qui a été retenue lors d'un précédent travail sur l'évaluation des coûts des collyres [22] c'est donc dans la continuité de ce travail que nous déterminerons les coûts des autres préparations.

1.3. Identification des coûts

Dans le cadre de notre travail, nous avons commencé par identifier les charges directes et indirectes pour chaque type de préparation.

1.3.1 Charges directes

Lors de la préparation d'un lot, le matériel utilisé comme les consommables est commun à toutes les préparations. Après une revue de tous les protocoles utilisés à la PUI de Sainte-Marguerite, nous avons catégorisé les charges directes en suivant les étapes de fabrication de nos préparations de la manière suivante :

- Habillage et consommables : cette section comprend tout le matériel utilisé pour l'habillage du, ou des manipulateurs (casaques, gants, masques, surchaussures...) mais aussi le matériel destiné à être utilisé lors de la fabrication comme les seringues stériles, les aiguilles ou encore les champs stériles.
- Matières premières et excipients : cette catégorie incorpore toutes les matières premières de qualité pharmaceutique en vrac ainsi que les excipients.
- Spécialités pharmaceutiques : Si la préparation nécessite l'utilisation de spécialité pharmaceutique, les unités utilisées sont comptées dans cette catégorie.
- Main d'œuvre : Le temps de préparation est pris en compte pour évaluer le coût engendré en concordance avec le salaire du manipulateur.
- Logistique : Les frais de transport vers le laboratoire de contrôle sont également pris en compte. Ces frais sont identiques quel que soit le type de préparation.
- Contrôles : Le prix des contrôles varie en fonction du type de préparation, ainsi un forfait en fonction du type de préparation a pu être établi et incorporé au prix de nos préparations. Un forfait est également compté en plus si un contrôle bactériologique

supplémentaire, effectué par le laboratoire d'hygiène, est requis par manque de moyens pour sa mise en œuvre.

1.3.2 Charges indirectes

Les charges indirectes sont plus difficiles à répertorier. En effet, celle-ci ne sont pas directement imputables au coût de fabrication de nos préparations. Elles sont représentées dans notre cas par :

- Les frais d'amortissements : L'amortissement se définit par l'étalement du coût d'un équipement sur une durée déterminée. Par exemple la hotte à flux d'air laminaire pour la production de collyre a constitué un investissement important et représente un amortissement estimé à 10 ans. L'utilisation de cet équipement n'étant pas unique, son coût ne peut être compté dans sa totalité mais plutôt de façon étalée. Ainsi les frais d'amortissements correspondent à la valeur de départ de l'équipement divisé par sa durée d'amortissement en année et par le nombre d'utilisation effectuée sur l'équipement sur un an.
- Les frais de fonctionnement : Ceux-ci correspondent aux dépenses énergétiques, à la maintenance des équipements, aux contrôles environnementaux effectués pour assurer la conformité des appareils utilisés, à la gestion des déchets. Ces frais sont difficilement quantifiables lors de la fabrication d'un lot de préparation, ils sont donc considérés dans leur globalité.
- Les frais de gestion et de structure : ils représentent les loyers des bâtiments, les charges fiscales, les prestations des services supports de l'AP-HM

1.3.3 Charges non prises en compte dans le calcul

En ce qui nous concerne, certaines charges n'ont pas été prises en compte lors du calcul du coût total de nos préparations car ces charges sont insignifiantes ou leur calcul n'est pas assez précis et justifié. Ces charges sont de nature indirecte. Ce sont par exemple les frais engagés pour les études de stabilité, l'amortissement des véhicules utilisés pour le transport vers le laboratoire de contrôle, les frais d'essence, les frais de stockage dans la chambre froide...

II Mise en place d'un outil de calcul

Dans le but de faciliter et d'automatiser le calcul du prix pour toutes nos préparations, nous avons mis en place un fichier Excel®, reprenant les charges des différentes catégories. Ceci nous permet de calculer individuellement le coût de chaque lot produit en fonction des particularités de la préparation (matériel spécial utilisé, manipulateur différent, taille du lot...). Ce fichier peut éventuellement servir à simuler le coût futur d'une préparation hospitalière ou magistrale. Il se présente sous la forme d'une fiche à remplir avec des items déterminés et des quantités utilisées. Le coût unitaire de la préparation est alors calculé en fonction des données renseignées.

2.1 Recueil des données

Afin de constituer et d'automatiser le calcul, un recueil de données préalable a été indispensable. Elles ont été extraites des différents logiciels utilisés pour effectuer les commandes.

Le logiciel Pharma® a permis de collecter les données concernant les spécialités pharmaceutiques, les matières premières sous forme de poudre. Les prix renseignés dans Pharma® sont les prix des marchés négociés et établis après des appels d'offre. Ils sont liés à la quantité contenue dans le conditionnement, par exemple, un pot de 1 kg de cellulose microcristalline coûte 16,74€. Un traitement des données a donc été requis de manière à obtenir le prix à l'unité approprié à notre préparation, le gramme ou le millilitre.

Cependant, certains produits ne pouvant pas être réutilisés, le prix unitaire, quel que soit le volume utilisé, a été conservé. Par exemple, une poche stérile de NaCl de 250 mL, utilisée pour la fabrication de collyre, verra le prix total de la poche comptabilisé même si nous n'avons besoin que de 100 mL.

En ce qui concerne les consommables ou les conditionnements, certains prix ont été extraits de la base de données de Pharma®, mais aussi de l'application de gestion des demandes de produits disponibles sur l'intranet de l'AP-HM.

Dans l'optique de limiter le nombre de lignes comptées dans le coût de la préparation, des « forfaits » ont été établis pour les consommables qui reviennent systématiquement. Un forfait habillage correspond donc à la somme des prix d'une casaque, d'une paire de gants, d'une charlotte, d'un masque, d'une paire de surchaussure et d'un champ stérile.

2.2 Elaboration des feuilles de données dans le fichier Excel®

Les données rassemblées et traitées, ont ensuite été réparties sur des feuilles de calcul individuelles, représentant nos charges directes :

- Les spécialités : cet item est utilisé uniquement si la préparation nécessite l'utilisation d'une spécialité déjà sur le marché. Cette feuille regroupe toutes les spécialités sous forme de comprimés, ainsi que d'autres formes comme la fungizone en solution buvable (utilisée pour la fabrication de DDS) ou encore des formes injectables comme la Gentamicine utilisée pour la fabrication de collyres renforcés.
- Les matières premières : dans cette catégorie, nous renseignons la quantité exacte des poudres en vrac ou des excipients liquides utilisés en gramme ou en millilitre.
- Le conditionnement : cette section regroupe les prix unitaires de tous les conditionnements disponibles pour nos préparations.
- Les consommables : Tous les matériaux utilisés lors de la fabrication sont réunis dans cette partie. Elle comprend également des « forfaits » pour l'habillage notamment.
- Les contrôles réalisés par le SCQIP (Service Central de la qualité et de l'information pharmaceutique) : Ceux-ci sont directement liés au type de préparation effectué. Effectivement, les contrôles de teneur réalisés sur les gélules n'ont pas le même coût que ceux réalisés sur les solutions buvables ou encore les collyres. Des forfaits selon le type de contrôle réalisé ont donc été fixés et résumés dans le tableau 3. Le forfait utilisé pour le contrôle des collyres comprend : un dosage de la teneur, le pH du collyre, l'osmolalité et le dénombrement des particules.

Type d'opération réalisée	Prix (€)
Contrôles collyres	89,91
Dénombrement microbien gélules	18,76
Dénombrement microbien solutions	17,44
Dosage teneur solutions	32,40
Dosage uniformité teneur gélules	97,20
Dosage variation de masse gélules	45,20
pH	5,40

Tableau 3. Forfaits établis pour les contrôles en fonction de l'opération requise

- Les contrôles réalisés par le laboratoire d'hygiène : ils sont nécessaires pour nos DDS et nos collyres car le laboratoire du SCQIP ne dispose pas du matériel requis pour la réalisation de ces tests. Les prix des contrôles bactériologiques sont basés sur la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) [23]. Nos préparations sont concernées par l'intitulé F021 de cette classification (« contrôle de la stérilité d'un soluté ou produit liquide sans filtration »). La cotation de cet acte est BHN85, soit 22,95€ par flacon analysé. Le nombre de flacons analysés est fonction de la taille du lot.

Des forfaits de contrôle microbiologiques ont été nommés en fonction des préparations qu'ils prennent en compte. Le tableau 4 récapitule les prix engagés par les contrôles microbiologiques des préparations.

Forfaits	Prix (€)
Forfait DDS/Piperacilline/Voriconazole	45,90
Forfait Gentamicine/Amphotéricine B	68,85
Forfait Neosynéphrine	114,75
Forfait Vancomycine	91,80

Tableau 4. Forfaits des contrôles microbiologiques selon les préparations envoyées

- La main d'œuvre est quantifiée en fonction du salaire du manipulateur. Pour le calcul du coût de la main d'œuvre pour nos préparations, les grilles indiciaires de la fonction publique hospitalière ont été prises en compte [24]. Les indemnités et les primes dont peuvent bénéficier certains salariés n'ont pas été prises en compte. Les salaires exprimés ici sont bruts, auxquels sont ajoutés les charges patronales et sociales (soit 64% du salaire brut). Le coût total mensuel obtenu est ensuite divisé par la durée légale de travail (35 heures par semaine) soit 151,66 heures par mois. Les coûts

horaires des manipulateurs synthétisés dans le tableau 5 sont ensuite multipliés par le temps nécessaire pour la production de la préparation. Nous avons estimé que pour les collyres, et les lots de 300 gélules le temps de préparation est de l'ordre de 2h. Pour les solutions buvables et sirops, et les lots de 100 gélules, le temps estimé est d'environ 1h. Les DDS sont des préparations très chronophages, la durée estimée de préparation est de 3h.

Grade	Salaire mensuel brut (€)	Charges sociales + patronales (64%)	Total mensuel (€)	Coût horaire (€)
Externe en pharmacie	251,40	150,84	402,24	2,65
Préparateur en pharmacie	1863,23	1192,47	3055,70	20,15
Interne en pharmacie	2003,21	1282,05	3285,26	21,67
Pharmacien	5217,66	3339,30	8556,96	56,43

Tableau 5. Coût horaire des manipulateurs selon le grade

- La préparation des commandes est aussi prise en compte dans notre calcul du coût de la préparation. Pour élaborer ce coût, nous avons tout d'abord déterminé les temps de préparations des commandes nécessaires pour les préparations stériles et les préparations non stériles. Ainsi, la préparation d'une commande comprenant des PH non stériles nous demande en moyenne 20 minutes tandis qu'une commande de PH stérile requiert 25 minutes. La préparation de la commande consiste pour l'interne en pharmacie, à inscrire les préparations dans l'ordonnancier de dispensation, éditer les bons d'expéditions et préparer les produits à l'expédition. Un double-contrôle est ensuite effectué par un pharmacien senior, qui valide la commande. Nous avons récupéré le nombre moyen d'unités commandées par ligne, ce qui nous a permis de déduire les temps nécessaires à la préparation et à la validation d'une unité pour l'interne et le pharmacien. Ce temps a ensuite été multiplié par les coûts horaires respectifs. Des forfaits, selon la forme de la préparation, ont enfin été ajoutés au calcul du coût de revient de la préparation.
- Le transport vers le laboratoire du SCQIP est également une charge qui est retenue dans notre calcul. Cependant, seul le salaire du coursier est pris en compte dans le calcul parce que les véhicules utilisés servent aussi pour d'autres courses. Nous avons

donc pris en compte le kilométrage et le temps de course entre la pharmacie de Sainte-Marguerite et le laboratoire de contrôle situé sur le site de la Conception. La distance entre les deux sites est de 5km, et le temps estimé pour effectuer le trajet est de 30 minutes. Le coût du coursier engagé pour la préparation a été calculé de la même manière que pour la main d'œuvre et il est estimé à 5,47€. Il est le même quelle que soit la préparation envoyée au laboratoire de contrôle.

- Particularités : Cet item est utilisé en cas de réalisation de la préparation en période d'astreinte pharmaceutique. Il prend en compte la rémunération de l'interne durant cette période qui est fixée par l'arrêté du 20 mai 2016 [25] et présenté dans le tableau 6 ci-après. Lors des commandes de préparation en période d'astreinte, un fax est envoyé à la pharmacie de Sainte-Marguerite précisant la nature, le dosage et la forme de la préparation demandée. Après réalisation de la préparation, la fiche de fabrication est faxée en retour pour double-contrôle. Le temps moyen d'une préparation a donc été évalué sur la base des horaires d'arrivée du bon de commande et d'envoi de la fiche de fabrication.

Jour d'astreinte	Indemnisation (€)	Durée de l'astreinte (h)	Coût horaire (€)
Lundi à Vendredi (hors jours fériés)	119,02	14	8,51
Samedi	195,03	20	9,76
Dimanche ou jours fériés	260,04	24	10,84

Tableau 6. Coût horaire lors des périodes d'astreintes pharmaceutiques

- Les charges indirectes sont ensuite rajoutées selon la préparation effectuée. Pour les collyres, des frais sont rajoutés, notamment l'utilisation de la pièce stérile et de son nettoyage. Enfin, pour toutes les préparations des frais de fonctionnement (électricité, facturation, entretien des locaux...) sont également ajoutés. Ils sont évalués par la direction administrative et financière de l'AP-HM à 15,7% du coût total.

La feuille de calcul Excel® finale est présentée dans l'annexe 5.

Après avoir renseigné toutes les sections, la somme des coûts est automatiquement réalisée. On obtient alors le coût total du lot fabriqué. Ce prix est alors divisé par le nombre d'unités fabriquées et nous donne le coût unitaire. Enfin, les prix présentés ici sont tous HT. Une marge puis la TVA à 2,1% seront appliquées au coût unitaire pour obtenir le coût définitif de la préparation lors des étapes de tarification.

III Application du calcul

Après réalisation du fichier de calcul Excel®, tous les protocoles de fabrication des préparations ont été utilisés pour remplir la feuille de calcul des coûts avec précision. Les temps de préparation ont été estimés sans chronométrage précis.

3.1 Préparations hospitalières

3.1.1 Evaluation du prix des collyres

La PUI de Sainte-Marguerite produit 6 lots de collyres différents : Amphotéricine B 5mg/mL, Gentamicine 14 mg/mL, Pipéracilline 20 mg/mL, Vancomycine 50 mg/mL, Voriconazole 10 mg/mL et Néosynéphrine 1,25%.

Aujourd'hui, Ils sont fabriqués par l'interne en poste sur le préparatoire, assisté par un externe en pharmacie, et le temps de fabrication total estimé est de 2h.

Le matériel et les consommables utilisés sont identiques aux autres préparations hospitalières, ils sont simplement imbibés d'alcool modifié afin de travailler de façon aseptique sous la hotte à flux d'air laminaire.

Les collyres sont conditionnés en flacons compte-goutte stériles, regroupés en douzaine dans des sachets hermétiques. Lors de l'ouverture du sachet, la perte de stérilité ne permet pas l'utilisation des flacons pour la fabrication d'un autre lot. Ainsi le nombre total de flacons est compté, même si certains d'entre eux ne sont pas réellement utilisés.

La hotte à flux d'air laminaire est détenue depuis plus de 10 ans par la pharmacie, son coût d'amortissement est nul compte tenu de cette durée.

Des frais de fonctionnement correspondants aux frais d'entretien et de maintenance de la hotte, aux contrôles bactériologiques et au nettoyage spécifique de la pièce stérile sont retenus dans le coût total du lot. Des frais de réalisation du test de remplissage aseptique (indispensable à la validation du procédé de fabrication des collyres) ont été également incorporés dans le calcul du prix des collyres.

Enfin, un congélateur dédié spécialement à la conservation des collyres est présent à la pharmacie. Son amortissement correspond à 10 ans, et son cout revient à 0,64€ par lot préparé.

Le tableau 7 regroupe l'ensemble des prix unitaires calculés pour nos collyres.

Type	Nom de la préparation	Dosage	Coût HT
Collyre	Amphotéricine B	5 mg/mL	22,37 €
Collyre	Gentamicine	14 mg/mL	12,51 €
Collyre	Néosynéphrine	1,25%	6,70 €
Collyre	Pipéracilline	20 mg/mL	8,21 €
Collyre	Vancomycine	50 mg/mL	8,24 €
Collyre	Voriconazole	10 mg/mL	10,87 €

Tableau 7. Coûts unitaires des collyres produits par l'AP-HM

3.1.2 Evaluation du prix des gélules

La production de lot de gélules à la pharmacie Sainte-Marguerite est conséquente avec 8 spécialités distinctes dont notamment l'amiodarone, la nicardipine et la spironolactone qui sont fabriqués à différents dosages. Deux de ces spécialités (l'allopurinol et la pilocarpine) sont réalisées pour des cas particuliers.

Pour la plupart des spécialités, la taille du lot fabriqué est de 300 gélules. Seules les gélules de carbidopa et de warfarine sont fabriquées par lot de 50 du fait d'une faible consommation et du prix onéreux de la matière première.

Depuis Mars 2019, les gélules d'amiodarone à 5 mg sont fabriquées par lot de 100, en raison de la découverte d'une dégradation trop importante du principe actif. La date de péremption a été abaissée à 1 mois au lieu de 4 mois auparavant. La production de 300 gélules pour un mois n'étant plus justifiée par rapport à leur consommation.

La production des gélules nécessite un seul manipulateur et le temps estimé de préparation est de 2h quel que soit le nombre total de gélules.

Lors de leur production, la masse d'excipient utilisée n'est pas précisée dans nos protocoles car nous mesurons le volume final à l'éprouvette. Un recueil de la masse d'excipient requise pour la fabrication de chaque lot a été réalisé en pesant le pot d'excipient avant et après utilisation.

Le gélulier automatique permettant de fabriquer 300 gélules à la fois n'a pas de coût d'amortissement car celui-ci a été obtenu dans le cadre du budget « essai clinique ». L'amortissement du gélulier n'est donc pas pris en compte dans le prix des gélules.

Les contrôles effectués par le laboratoire du SCQIP dépendent du dosage de la spécialité. Pour être en conformité avec la pharmacopée, une uniformité de teneur est réalisée pour les gélules ayant un dosage compris entre 0,1 et 2 mg. Pour les dosages compris entre 2 et 50mg,

l'uniformité de teneur et l'uniformité de masse seront appliqués alors qu'au-delà de 50mg une variation de masse sera demandée. Les contrôles microbiologiques sur les gélules sont communs quel que soit le dosage et consistent en un dénombrement microbien et une recherche d'*Escherichia coli*.

Les coûts unitaires pour les gélules produites à la pharmacie de Sainte-Marguerite sont réunis dans le tableau 8.

Type	Nom de la préparation	Dosage	Coût HT
Gélule	Allopurinol	300 mg	1,53 €
Gélule	Amiodarone	5 mg	1,73 €*
Gélule	Amiodarone	20 mg	0,82 €
Gélule	Amiodarone	50 mg	0,83 €
Gélule	Carbidopa	200 mg	6,58 €
Gélule	Mélatonine	2 mg	0,68 €
Gélule	Nicardipine	0,5 mg	0,68 €
Gélule	Nicardipine	2 mg	0,69 €
Gélule	Nicardipine	5 mg	0,71 €
Gélule	Pilocarpine	5 mg	0,72 €
Gélule	Spirolactone	2,5 mg	0,69 €
Gélule	Spirolactone	10 mg	0,71 €
Gélule	Warfarine	0,2 mg	3,82 €

* Lot de 100 gélules d'une stabilité provisoire de 1 mois, étude en cours

Tableau 8. Coûts unitaires HT obtenus pour les gélules produites à l'AP-HM

3.1.3 Evaluation du prix des DDS

Les DDS sont des préparations réalisées à la PUI Sainte-Marguerite depuis 2015 et sont destinées aux patients de réanimation. Elles se déclinent en 3 formats différents : suspension de 10 mL, suspension de 120 mL et gel buccal.

La préparation des DDS est particulièrement longue en raison du nombre important de manipulations complexes et du temps de mélange des différents composants. Nous avons estimé le temps total de préparation à 3h pour toutes les formes et 2 manipulateurs sont nécessaires pour les réaliser.

Deux types de contrôles sont menés sur les DDS. L'un est réalisé par le laboratoire du SCQIP, et concerne la teneur des trois principes actifs, le pH, et l'uniformité de masse du lot. Le deuxième est réalisé sur deux échantillons par le laboratoire d'hygiène pour vérifier la stérilité du lot préparé.

Le mélangeur-batteur, détenu par la pharmacie depuis de nombreuses années, n'a pas de coût d'amortissement.

Les coûts unitaires calculés sont résumés dans le tableau suivant.

Type	Nom de la préparation	Dosage	Coût HT
DDS	Gel buccal 30 ml	-	4,36 €
DDS	Suspension buvable 10 ml	-	2,44 €
DDS	Suspension buvable 120 ml	-	14,50 €

Tableau 9. Coût unitaire des DDS suspensions et gels

3.1.4 Evaluation du prix des solutions et suspensions

La production de suspensions et de solutions par la pharmacie de Sainte-Marguerite sont destinées à la voie orale principalement. Depuis Avril 2019, la première préparation destinée à la voie cutanée (Eau boricuée à 3%) a été mise en place.

Le temps de préparation de ces solutions est estimé à 1h, et les contrôles effectués sont les mêmes quel que soit la préparation.

La plupart des manipulations étant simples à réaliser, un seul manipulateur est suffisant pour la fabrication.

Les contrôles des préparations liquides sont tous effectués par le SCQIP. Ils consistent en un dosage de la teneur en principe actif, la mesure du pH et le dénombrement microbien ainsi qu'une recherche spécifique d'*Escherichia Coli* pour les préparations destinées à la voie orale. Pour les préparations pour application cutanée, la recherche de *Pseudomonas Aeruginosa* et de *Staphylococcus Aureus* est demandée.

Les prix calculés pour ces préparations sont présentés dans le tableau 10.

Type	Nom de la préparation	Dosage	Coût HT
Solution buvable	Acide ursodesoxycholique	10 mg/mL	8,37 €
Solution buvable	Betaxolol	1mg/mL	7,56 €
Solution buvable	Caféine	4 mg/mL	11,66 €
Solution buvable	Clonidine	0,01 mg/mL	7,82 €
Solution buvable	Mélatonine	1 mg/mL	6,77 €
Solution buvable	Morphine	0,2 mg/mL	1,63 €
Solution buvable	Morphine	1 mg/mL	1,42 €
Solution buvable	Sildénafil	5 mg/mL	18,42 €
Solution buvable	Spirolactone	5 mg/mL	8,76 €
Solution cutanée	Acide borique	3,00%	6,82 €

Tableau 10. Coût des solutions produites par la pharmacie Sainte-Marguerite

3.2 Préparations magistrales

Avec l'augmentation du nombre de préparations hospitalières disponibles à l'AP-HM, la fabrication de préparations magistrales a logiquement vu son activité baisser.

La quantité mensuelle des autres préparations magistrales effectuées sur SUD comme la pâte de Darier ne justifie pas le passage à une PH (de plus, pour cette préparation, les nouvelles BPP pourraient limiter la péremption à 14 jours en raison de la présence d'eau favorisant le développement de microorganismes). La pâte de Darier, l'alcool boriqué, le mélange aux 3 huiles et la vaseline salicylée sont les préparations les plus fréquemment réalisées.

En période d'astreinte pharmaceutique, d'autres préparations de gélules ou de solution buvable peuvent être réalisées pour les services d'urgences pédiatriques situés à la Timone.

Pour une préparation magistrale, le nombre d'unités réalisées doit être le plus petit possible. Par exemple, pour un lot de gélules, le minimum fabriqué correspond à 20 gélules afin de permettre la vérification de l'uniformité de masse des gélules. Pour les PM de sirops, une seule unité est nécessaire.

Dans le tableau 11 se trouve le résumé des prix calculés concernant nos préparations magistrales les plus fréquentes.

Nom de la préparation	Dosage	Coût HT
Alcool Boriqué	-	26,57 €
Mélange 3 huiles	-	19,80 €
Pate de Darier	-	18,36 €
Vaseline Salicylée	-	26,23 €

Tableau 11. Coûts des préparations magistrales les plus fréquentes à la PUI Sainte-Marguerite

Durant la période d'astreinte pharmaceutique, les préparations sous forme liquide pouvant être réalisées possèdent toutes un protocole de fabrication validé afin d'éviter les étapes de recherche de faisabilité de la préparation. Les préparations sous forme de gélules n'ont pas de protocole particulier. La fabrication de lot de gélules impose simplement un contrôle de la posologie demandée et un calcul de la dose totale de principe actif à répartir dans les gélules. Le mélange du principe actif se fait uniquement dans un excipient neutre : la cellulose microcristalline, sauf si le médecin stipule dans sa prescription qu'il veut un autre excipient. Les coûts des préparations liquides fabriquées lors des astreintes ont pu être évalués grâce aux protocoles disponibles (Tableau 12). Les prix affichés sont ceux de préparations produites durant une astreinte de semaine. L'acide ursodesoxycholique et la clonidine sont des préparations qui sont passées au statut de préparation hospitalière depuis peu de temps. Les prix, pour ces 2 spécialités, ont été calculés avec les protocoles archivés.

Nom de la préparation	Dosage	Coût HT
Amiodarone	5 mg/mL	17,09 €
Azathioprine	50 mg/mL	17,83 €
Carvédilol	1,67 mg/mL	15,50 €
Clopidogrel	5 mg/mL	12,87 €
Dipyridamole	10 mg/mL	15,02 €
Enalapril	1 mg/mL	13,01 €
Gabapentine	50 mg/mL	31,09 €
Hydrochlorothiazide*	5 mg/mL	14,44 €
Hydrocortisone	2 mg/mL	15,69 €
Labétalol	10 mg/mL	16,89 €
Métoprolol	10 mg/mL	13,61 €
Propranolol	1 mg/mL	10,53 €
Topiramate	6 mg/mL	13,66 €
Préparations magistrales liquides passées au statut de préparation hospitalière		
Acide ursodesoxycholique	10 mg/mL	18,51 €
Clonidine	0,01 mg/mL	12,14 €

* Etude de stabilité en cours pour la transformation en préparation hospitalière

Tableau 12. Coûts des préparations magistrales réalisées en période d'astreinte de semaine

Pour un lot de gélules, le temps moyen estimé est de 2h tandis qu'une seule heure suffit pour les préparations de solutions buvables.

3.3 Comparaison entre préparation magistrale et préparation hospitalière

Le nombre de préparations, sous forme de gélules, réalisables en période d'astreinte étant trop important, nous avons « simulé » le coût unitaire des préparations que nous réalisons en hospitalier afin de pouvoir comparer les coûts ultérieurement.

Les lots de gélules choisis pour cette simulation sont les plus fréquemment réalisés (Amiodarone, Nicardipine et Spironolactone). La taille du lot simulé correspond à 30 gélules. Les coûts simulés sont regroupés dans le tableau 13.

Type	Nom de la préparation	Dosage	Coût HT
Gélule	Amiodarone	5 mg	0,75 €
Gélule	Amiodarone	20 mg	0,86 €
Gélule	Amiodarone	50 mg	1,08 €
Gélule	Mélatonine	2 mg	0,72 €
Gélule	Nicardipine	0,5 mg	0,71 €
Gélule	Nicardipine	2 mg	0,72 €
Gélule	Nicardipine	5 mg	0,74 €
Gélule	Spironolactone	2,5 mg	0,72 €
Gélule	Spironolactone	10 mg	0,75 €

Tableau 13. Coûts de préparations magistrales de gélules simulés

De la même manière, nous avons également simulé le coût de nos préparations hospitalières liquides comme si elles avaient été réalisées de façons magistrales (Tableau 14).

Type	Nom de la préparation	Dosage	Coût HT
Solution buvable	Acide ursodesoxycholique	10 mg/mL	18,51 €
Solution buvable	Betaxolol	1mg/mL	16,17 €
Solution buvable	Caféine	4 mg/mL	13,49 €
Solution buvable	Clonidine	0,01 mg/mL	12,14 €
Solution buvable	Mélatonine	1 mg/mL	13,43 €
Solution buvable	Sildénafil	5 mg/mL	21,68 €
Solution buvable	Spironolactone	5 mg/mL	14,99 €
Solution cutanée	Acide borique	3,00%	11,42 €

Tableau 14. Coûts simulés de préparations magistrales liquides

3.3.1 Préparations sous forme liquide

La figure 8 présente la comparaison des prix des unités de préparations hospitalières liquides et les prix simulés des préparations magistrales liquides. Nous pouvons constater que les prix des PH est nettement inférieur aux prix des PM quelle que soit la préparation. La plupart des PH ont une tranche de prix allant de 5€ à 10€. Seule la préparation de Sildénafil voit son prix au-dessus de 15€. Ceci peut s'expliquer par le prix particulièrement élevé de la matière première (aux alentours de 25,50 € le gramme).

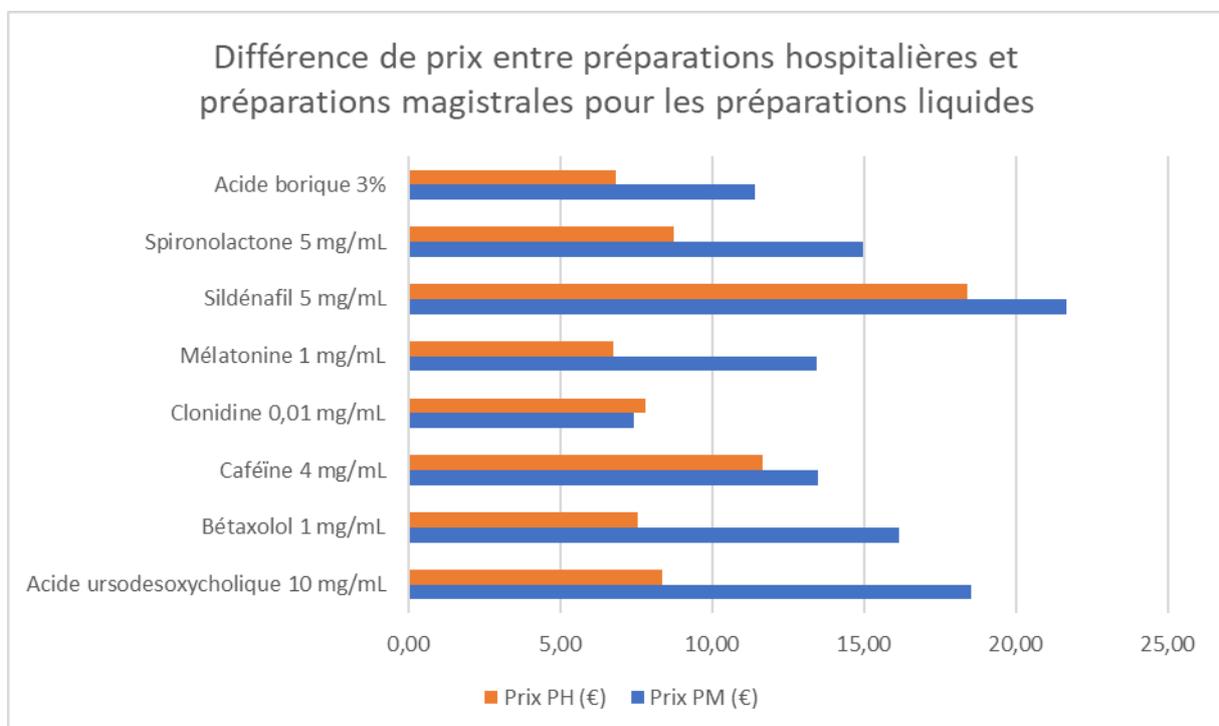


Figure 8. Comparaison des prix pour les préparations sous formes liquides

3.3.2 Préparations sous formes solides

Lors de la comparaison des prix pour les formes solides (Figure 9), nous pouvons constater que l'écart entre les 2 prix de chaque spécialité n'est pas aussi important que précédemment. Seule l'Amiodarone à 5 mg a un prix plus avantageux si elle est réalisée de façon magistrale plutôt qu'hospitalière. Ceci s'explique par le fait que les lots sont produits par 100 unités dû à la péremption courte (dégradation du principe actif). Pour remédier à cela, des études de stabilité sont en cours avec autre excipient que la cellulose. Si la préparation demeure plus stable qu'actuellement, une fabrication de lot plus important (300 gélules) pourra être menée. Cela contribuera à diminuer le coût de la préparation hospitalière.

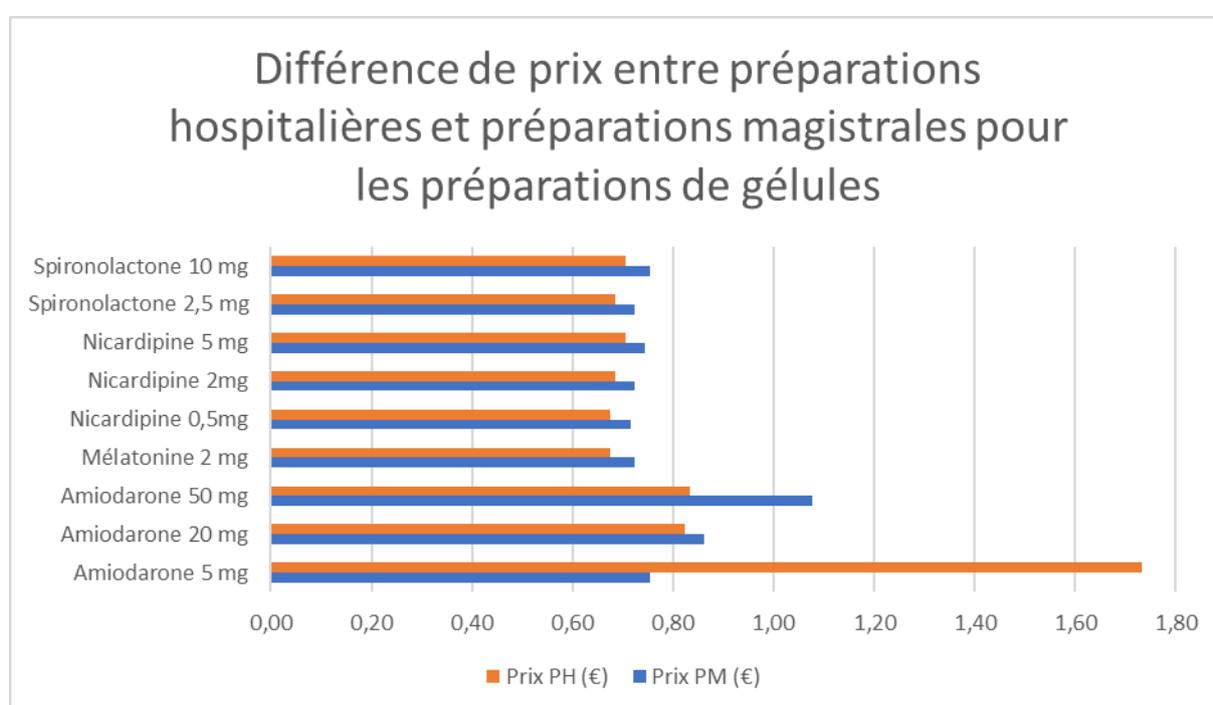


Figure 9. Comparaison des coûts pour les préparations sous forme solides

Dans l'ensemble, nous pouvons observer que les prix affichés pour les PH (toutes les formes confondues), sont plus avantageux, malgré l'ajout de charges comme les contrôles ou les courses entre les services. Cela se justifie par le fait que les PH sont produites en lots plus importants que les PM. Le coût total de revient du lot se répartit alors entre toutes les unités.

3.3.3 Economies apportées par la production de préparations hospitalières

Durant l'année 2018, un total de 18854 unités de préparations solides et liquides ont été produites. En comparant les coûts de revient totaux des PH avec les coûts extrapolés pour les PM (Figure 10), on remarque que l'économie apportée par les préparations hospitalières s'élève à 6801,93 €. Néanmoins, du fait de l'augmentation du nombre de préparations hospitalières et de l'augmentation de la production, on peut s'attendre à une économie, réalisée avec le temps, plus importante.

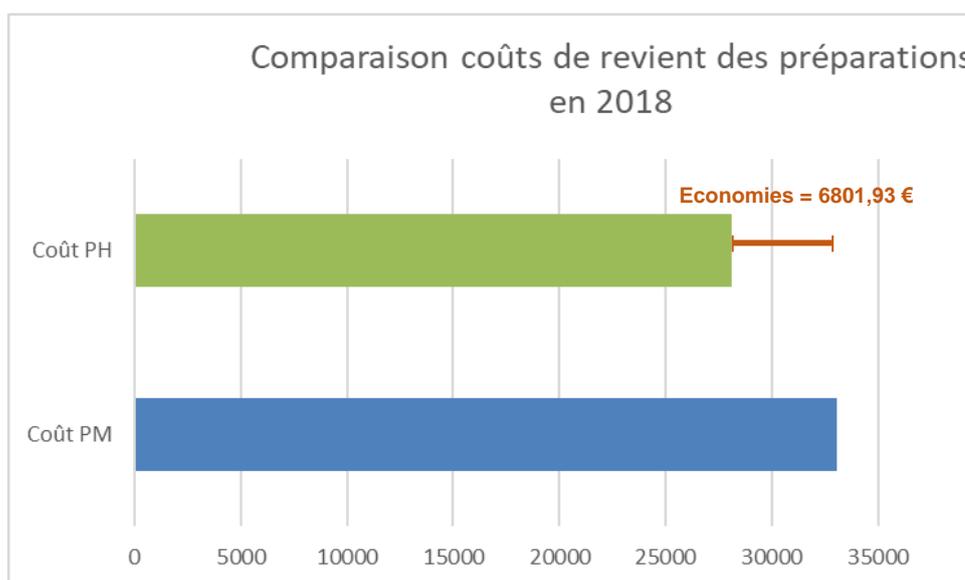


Figure 10. Economies réalisées en 2018

Comme nous avons pu le constater, la production de préparation hospitalière présente donc un avantage économique non négligeable, qui évolue favorablement avec le temps. Si le prix des préparations hospitalières sous forme de gélule ne semble pas différent de celui des préparations magistrales, la forme hospitalière reste tout de même plus intéressante à produire. En effet, les lots de PH produits sont dix fois plus importants, la production est donc moins fréquente, ce qui permet de gagner un temps précieux. De plus, aucun contrôle de teneur n'est réalisé sur la PM, ce qui renforce la sécurité d'utilisation apportée par la PH. La fabrication de préparation magistrale demeure, tout de même, indispensable en réponse aux besoins spécifiques des services et en période d'astreinte pharmaceutique selon le degré d'urgence.

PARTIE 3 : TARIFICATION DES PREPARATIONS

Les coûts de fabrication de nos préparations hospitalières ayant été évalués au plus proche de la réalité, nous les avons ensuite groupés en fonction de leur coût total dans le but de faciliter les étapes de codification et de tarification. Cette tarification se révèle nécessaire pour valoriser l'activité du préparatoire de la pharmacie de Sainte-Marguerite et les économies engendrées. Elle permettra également une facturation «au plus juste» des préparations, en évitant de fixer les prix arbitrairement.

I Codification des préparations

La codification des préparations permet une identification simple des articles. Ce code est unique et correspond au prix d'une unité (le prix « hors marge » de la préparation dans notre cas). Le code doit être lisible de gauche à droite selon une logique descendante, et correspond à un groupe précis de préparations. La codification des groupes de préparations, nous permettra de simplifier la facturation des préparations de la pharmacie de Sainte-Marguerite.

1.1 Groupes de prix homogènes

L'homogénéisation des prix de nos préparations a pour but de simplifier leur codification. Ainsi nous avons regroupé les prix « les plus proches » selon la forme de la PH. La codification est basée sur les noms des groupes homogènes. C'est l'initiale de chaque étape de codification qui est prise en compte. Par exemple : pour une préparation (P) hospitalière (H) de gélule (G) simple (S), le code qui en découle sera : PHGS. Tous les prix associés aux codes sont exprimés HT.

1.1.1 Groupe des préparations hospitalières collyres :

Les collyres sont uniquement réalisés sous forme de préparations hospitalières. D'après les coûts obtenus précédemment, 3 groupes distincts de collyres se dégagent :

- Les collyres de néosynéphrine, de pipéracilline et de vancomycine dont le coût total de fabrication revient à moins de 10,00 € l'unité. Nous qualifierons le groupe de « simple ». Le code de ce groupe sera donc PHCS et correspondra à un prix de base de 8,00 € par unité dispensée.
- Le deuxième groupe qui ressort est celui des collyres de gentamicine et de voriconazole dont le prix est supérieur à 10,00 € et inférieur à 15,00 €. Ce groupe a été nommé : « modéré ». Son code correspond au PHCM et son prix de base sera de 12,00 €.
- Enfin, le groupe de l'amphotéricine B, dont le coût total de fabrication est supérieur à 15,00 €, est nommé PH « coûteuse ». Son code est donc : PHCC. Ce groupe est composé d'un seul collyre, le prix de base est donc de 22,40 €. Si un autre collyre devait être inclus dans ce groupe, la mise à jour du prix du groupe serait alors nécessaire.

Le schéma suivant (figure 11) reprend les groupes et les codes élaborés pour les collyres.

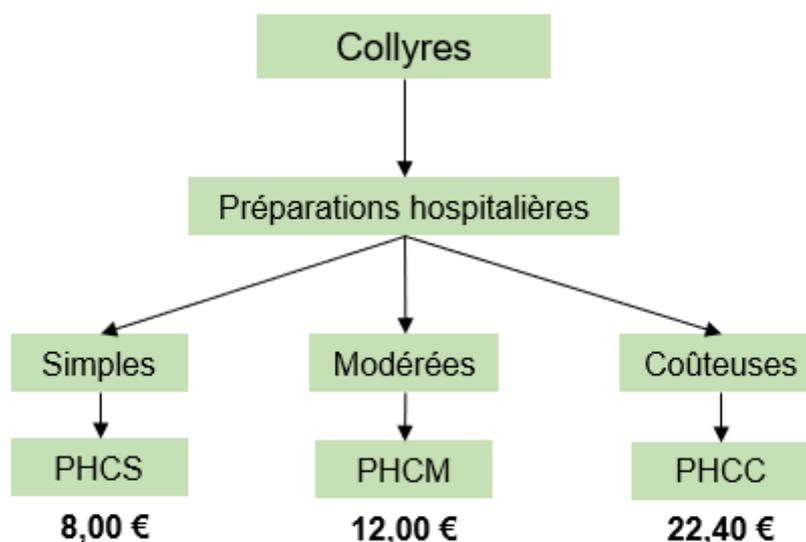


Figure 11. Codifications des préparations hospitalières de collyres

1.1.2 Groupe des préparations de gélules

Les préparations sous forme de gélules peuvent être de 2 types, hospitalières ou magistrales. Deux débuts de code différents sont donc mis en place pour les gélules. Le code correspondant aux PH de gélules (PHG) et celui correspondant aux PM de gélules (PMG).

Les préparations hospitalières de gélules ont ensuite été séparées en 3 catégories distinctes : « simples », « modérées » et « complexes », de la même manière que pour les groupes des collyres. Cependant, la PH de carbidopa ayant un coût unitaire particulièrement élevé par rapport aux autres préparations, celle-ci a été séparée dans un groupe de PH « particulière » dont le code sera : PHGP

- Les préparations hospitalières de gélules simples (PHGS) comprennent les gélules dont le coût total unitaire est inférieur à 1,00 € correspondant aux spécialités suivantes : l'amiodarone à 20 et 50 mg, la mélatonine, la nicardipine quel que soit le dosage, la pilocarpine et la spironolactone aux 2 dosages. PHGS sera associé à un prix unitaire de base de 0,75 €.
- Le groupe des PH de gélules dont le prix est inférieur à 3,00 € est donc codé en PHGM. Ce groupe comprend les gélules d'allopurinol et d'amiodarone à 5 mg. Le prix associé à ce code est de 1,70 €.
- La warfarine fera partie du groupe des « coûteuses » et sera associé au code PHGC. Etant seule dans le groupe, son prix sera de 3,80 €.
- Enfin, le groupe de PH de gélule « particulière », codé PHGP, sera relié au prix de 6,60 € par unité.

Des préparations magistrales de gélules peuvent être aussi demandées en cas de besoin. Ces demandes surviennent principalement lors des périodes d'astreintes, mais peuvent également arriver au quotidien. Cependant, les prix des PM ne peuvent pas être déterminés à l'avance à cause d'une multitude de possibilité de préparations. Ils devront donc être fixés au moment de la facturation. Un seul code suffit donc pour ce type de préparation : Préparations magistrales de gélules (PMG)

Un schéma résumant la codification des préparations de gélules est présenté figure 12.

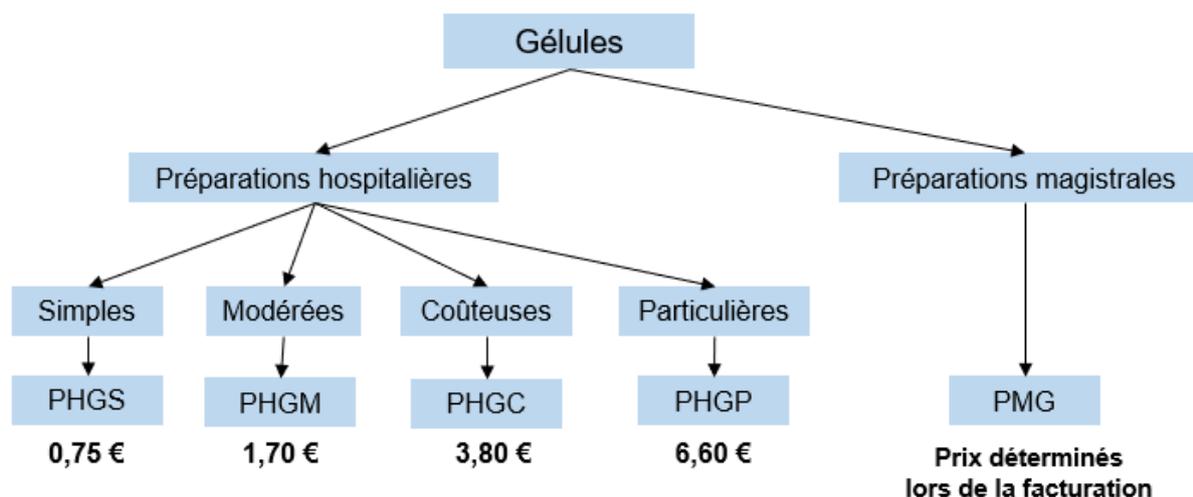


Figure 12. Codification des préparations de gélules

1.1.3 Groupe des préparations hospitalières de DDS

Trois types de DDS sont fabriqués au sein de notre préparatoire. Les formats proposés sont différents, et malgré les prix, plus ou moins proches des suspensions à 10 mL et des gels buccaux, il a été décidé d'associer un code par format :

- Le code associé aux suspensions de DDS petit volume (10 mL) est le PHDPV (préparation hospitalière de DDS petit volume).
- Les suspensions de DDS 120 mL (grand volume) seront codés : PHDGV.
- Les gels buccaux de DDS sont codés PHDGB.

Les prix associés à ces codes sont respectivement : 2,50 € ; 14,50 € et 4,40 €. La figure 13 reprend la codification des DDS.

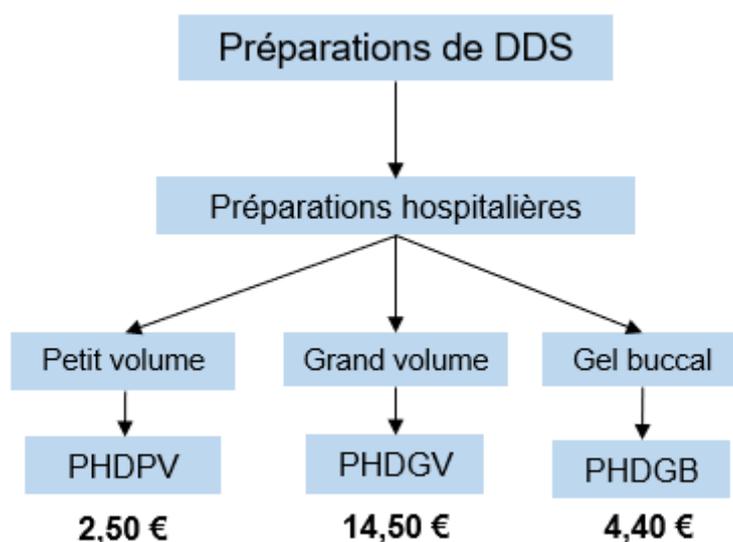


Figure 13. Codification des préparations hospitalières de DDS

1.1.4 Groupe des préparations liquides

Tout comme les gélules, les préparations liquides peuvent être fabriquées de façon magistrale ou hospitalière.

Après calcul des coûts totaux de nos PH liquides, 4 prix (et donc codes) différents ressortent :

- Les préparations de morphine à 0,2 mg/mL et 1 mg/mL, dont les prix unitaires sont inférieurs à 2,00 €. Elles sont alors classées dans le groupe des préparations hospitalières liquides « petit format » (PHLPF). Le prix associé à leur code sera de 1,55 €.
- Les solutions buvables d'acide ursodesoxycholique, de bétaxolol, de clonidine, de mélatonine et de spironolactone ainsi que la solution d'acide borique à 3% pour application cutanée sont rangées dans les préparations hospitalières liquides « simples » avec le code PHLS. Leur prix de revient est de 7,85 €.
- Le sirop de caféine présente un prix intermédiaire (supérieur à 10,00 € et inférieur à 15,00 €). Il est donc classé dans le code PHLM (préparations hospitalières liquides « modérée ». Etant seul dans ce groupe, le prix aujourd'hui est fixé à 11,70 €.
- Enfin le dernier code : PH liquides « coûteuses » (PHLC) est associé à la préparation de sildénafil, dont le coût unitaire est de 18,45 €.

Des préparations magistrales liquides existent également. Elles peuvent être demandées pendant ou en dehors des astreintes pharmaceutiques. Leur prix se détermine en fonction du moment de la demande, et est fixé lors de la facturation en raison des multiples possibilités de préparation. Le code qui leur est associé sera alors PML.

La figure 14 résume la codification de nos préparations liquides.

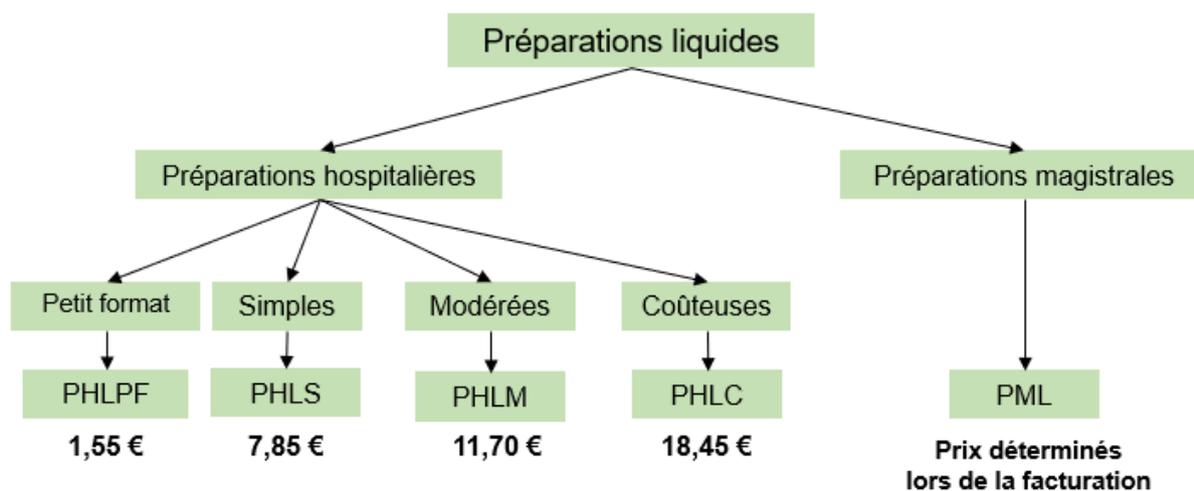


Figure 14. Codification des préparations sous forme liquides

1.1.5 Groupe des préparations magistrales

Certaines préparations demeurent réalisées de façon magistrale. C'est le cas de la vaseline salicylée, de la pâte de Darier, du mélange aux 3 huiles ou encore de l'alcool boriqué. On peut les décomposer en 3 groupes différents :

- Les préparations magistrales « simples » (PMS) (dont le coût est inférieur à 20,00 €) : la pâte de Darier avec un prix de 18,40 €
- Les préparations magistrales « modérées » (PMM) : le mélange aux 3 huiles avec un coût de 19,80 €
- Enfin les préparations d'alcool boriqué et de vaseline salicylée, avec un coût de 26,50 € l'unité, sont classées dans les préparations magistrales « coûteuses » (PMC)

Ces préparations peuvent également être demandées lors des périodes d'astreintes pharmaceutiques. Toutefois, les prix calculés ne sont pas très éloignés des prix de ces préparations réalisées au quotidien. Il a donc été décidé de ne pas créer de code spécialement pour ces préparations magistrales. Si elles sont réalisées pendant ces périodes, elles basculent dans le groupe de la tarification en astreinte.

Pour résumé, la codification de nos préparations a consisté à les classer dans des groupes de prix commun qui ont été nommés sans ambiguïté. Cela permettra par la suite de faciliter la tarification de nos préparations aux différents demandeurs. Tous les codes créés ainsi que leur prix sont présentés dans le tableau 15.

Type	Code	Prix
Collyre	PHCS	8,00 €
Collyre	PHCM	12,00 €
Collyre	PHCC	22,40 €
Gélule	PHGS	0,75 €
Gélule	PHGM	1,70 €
Gélule	PHGC	3,80 €
Gélule	PHGP	6,60 €
Gélule	PMG	*
Liquide	PHLPF	1,55 €
Liquide	PHLS	7,85 €
Liquide	PHLM	11,70 €
Liquide	PHLC	18,45 €
Liquide	PML	*
DDS	PHDPV	2,50 €
DDS	PHDGV	14,50 €
DDS	PHDGB	4,40 €
-	PMS	18,40 €
-	PMM	19,80 €
-	PMC	26,50 €

* prix élaborés au moment de la facturation

Tableau 15. Résumé de la codification de nos préparations hospitalières

Les codes rapportés ici correspondent à des groupes de préparations. Dans chaque groupe, pour obtenir un code unique par préparation, un chiffre est ajouté à la fin de notre code. Un tableau de correspondance a alors été établi pour associé chaque chiffre à une préparation donnée. (Annexe 6)

II Tarification des préparations

Pour la facturation, il n'existe pas à notre connaissance de règles officielles. Les hospices civils de Lyon ont élaboré un système de tarification en fonction du demandeur [26]. Après avoir déterminé le coût des préparations, 3 prix différents ont été fixés. Un prix pour les services de l'hôpital comprenant la somme des consommables, un prix pour la rétrocession prenant en compte les consommables, les dépenses de personnel, la TVA et la marge forfaitaire et enfin un prix pour les clients extérieurs qui comprend les consommables, les dépenses de personnel et les frais de structures et la TVA.

Dans notre cas, il est difficile de mettre en place le même système de tarification car les dépenses prises en compte pour les différents prix sont déjà incluses dans le coût total de nos préparations.

2.1 Marge définie

Dans notre cas, nous avons décidé d'établir une « marge » sur les prix affichés. Celle-ci a pour but de développer l'activité de préparation de l'AP-HM. En effet, cette marge nous permettra de compenser les éventuelles pertes d'unités préparées (estimées à environ 10%). Elle servira également à des éventuels investissements dans du matériel plus moderne et évolutif, voir une amélioration des locaux et équipements, en cas d'augmentation d'activité importante. Nous avons donc décidé de l'établir à 25% du prix total de la préparation.

Les prix finaux HT obtenus pour chaque groupe de préparation sont représentés dans le tableau 16.

Type	Code	Prix (Hors marge)	Prix final HT
Collyre	PHCS	8,00 €	10,00 €
Collyre	PHCM	12,00 €	15,00 €
Collyre	PHCC	22,40 €	28,00 €
Gélule	PHGS	0,75 €	0,94 €
Gélule	PHGM	1,70 €	2,13 €
Gélule	PHGC	3,80 €	4,75 €
Gélule	PHGP	6,60 €	8,25 €
Gélule	PMG	*	*
Liquide	PHLPF	1,55 €	1,94 €
Liquide	PHLS	7,85 €	9,81 €
Liquide	PHLM	11,70€	14,63 €
Liquide	PHLC	18,45 €	23,06 €
Liquide	PML	*	*
DDS	PHDPV	2,50 €	3,13 €
DDS	PHDGV	14,50 €	18,13 €
DDS	PHDGB	4,40 €	5,50 €
-	PMS	18,40 €	23,00 €
-	PMM	19.80 €	24,75 €
-	PMC	26.50 €	33,13 €

* prix élaborés au moment de la facturation

Tableau 16. Prix finaux HT obtenus pour chaque groupe de préparations

Une mise à jour annuelle de ce tableau sera nécessaire, en fonction des prix de marchés négociés par l'hôpital.

2.2 Facturation des préparations

Chaque préparation peut être maintenant reliée à un prix dans le logiciel Pharma®. Les dispensations aux services permettront d'évaluer la dépense en préparation médicamenteuse par nos services hospitaliers. Aucune conséquence financière ne se répercutera sur les services car le coût total des médicaments est compris dans la tarification à l'activité. Le prix affiché de la préparation permet simplement une sensibilisation des prescripteurs concernant le coût de la préparation demandée.

Concernant la rétrocession des préparations, le prix affiché comprend bien le coût total de fabrication de la préparation majoré de la TVA. Il suffira alors au service concerné d'ajouter la marge de dispensation fixée par arrêté ministériel.

Enfin, pour la sous-traitance des préparations, les prix affichés ont été calculés « au plus juste » évitant ainsi une surfacturation des préparations facilitant l'accès aux besoins médicamenteux spécifiques. Toutefois, ces prix ne prennent pas en compte le transport vers d'autres sites. Actuellement, dans nos conventions, il est convenu que c'est le demandeur qui se charge du transport des préparations demandées. Dans le cas où une convention stipulant que le transport serait à la charge de l'AP-HM, les prix devront être alors révisés en conséquence.

III Impact économique d'une autoproduction de préparation

Avant la mise en place de la production hospitalière de préparations, celles-ci étaient fournies par l'AGEPS (Agence Générale des Equipements et des Produits de Santé) [27].

Les préparations commandées sont multiples, allant de collyres de « TGV » (Ticarcilline – Gentamicine – Vancomycine), aux gélules et capsules de spironolactone voire des solutions d'acide borique à 3%. La liste des produits commandables à l'AGEPS est présentée dans l'annexe 7.

Afin de comparer nos prix avec ceux de l'AGEPS, des préparations aux dosages identiques et préparées dans nos deux établissements ont été sélectionnées : L'acide borique à 3%, Les gélules de spironolactone à 2,5 et à 10 mg, les collyres de vancomycine à 5% et les collyres de voriconazole à 1%. Les collyres de ticarcilline et d'amikacine étaient autrefois utilisés à la place de nos PH de pipéracilline et de gentamicine respectivement. Les prix de ces 2 spécialités ont aussi été comparés. Toutefois, les volumes finaux sont différents, c'est pourquoi, les prix des PH de l'AGEPS ont été ramenés au volume unitaire de la préparation (8 mL contre 5 mL). Ce prix au volume unitaire obtenu à ensuite été multiplié par le volume des préparations de l'AP-HM. Les prix TTC de l'AGEPS ont été comparés au coût de fabrication total de la préparation AP-HM. La figure 15 ci-après montre les écarts constatés entre nos deux établissements.

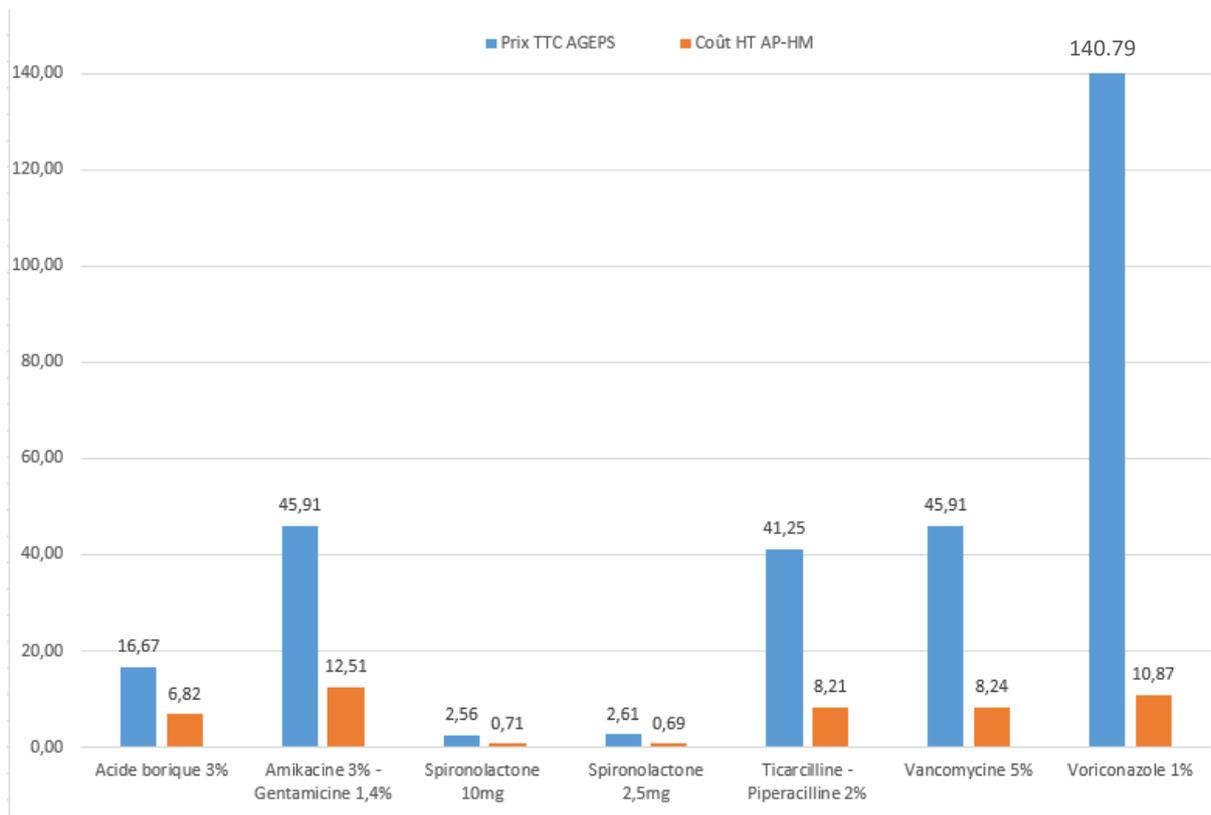


Figure 15. Différence de prix entre l'AP-HM et l'AGEPS

Sur ces 6 préparations, les écarts de prix observés sont importants quelles que soient les préparations.

Pour avoir une idée de l'économie réalisée, nous avons recueilli les données de consommations des PUI de la Timone, de la Conception, de Nord et de la VP sur l'année 2018 dans le logiciel Pharma®. La préparation d'acide borique à 3 % ayant été mise en place en 2019, celle-ci n'est pas prise en compte dans le calcul.

Ainsi, 410 unités de collyre de gentamicine, 388 collyres de pipéracilline, 3889 gélules de spironolactone à 2,5 mg, 2785 gélules de spironolactone à 10 mg, 401 collyres de vancomycine à 5% et 175 collyres de voriconazole 1% ont été consommés en tout. Ces quantités ont été ensuite multipliées par la différence de prix entre l'AP-HM et l'AGEPS. Les résultats obtenus ont ensuite été additionnés. Finalement, sur l'année 2018, la somme de 76975,98 € a été économisée. En 2019, avec la mise en place de la préparation d'eau boriquée à 3 %, nous pouvons nous attendre à une économie encore plus importante. (Tableau 17).

Préparation	Prix AGEPS* (€)	Prix AP-HM** (€)	Différence (€)	Consommation (2018)	Economie (€)
Acide borique 3%	16,67	6,82	9,85	-	
Amikacine 3% - Gentamicine	45,91	12,51	33,40	410,00	13694,00
Spironolactone 10mg	2,56	0,71	1,85	2785,00	5152,25
Spironolactone 2,5mg	2,61	0,69	1,92	3889,00	7466,88
Ticarcilline – Pipéracilline 2%	41,25	8,21	33,04	388,00	12819,52
Vancomycine 5%	45,9125	8,24	37,67	401,00	15106,67
Voriconazole 1%	140,79375	10,87	129,92	175,00	22736,66
Total					76975,98

* Prix TTC

** Coût total de fabrication, hors marge, HT,

Tableau 17. Economies réalisées en 2018

IV Avantages et projection

2.1 Avantages apportés par la production de préparations hospitalières

Comme vu précédemment, l'activité de production de préparations hospitalières permet de limiter les dépenses en médicaments. Les PH ont tout de même un coût de production mais l'argent qui est économisé par l'arrêt des achats à des établissements extérieurs peut être réinvesti dans l'intérêt du CHU.

De plus, les PH apportent une certaine autonomie à l'hôpital, et un moyen de répondre aux nombreuses ruptures thérapeutiques qui surviennent de plus en plus fréquemment [28-29]. Dernièrement, une étude de stabilité d'une préparation de gélules de dexaméthasone à 0,5 mg vient d'être lancée afin de compenser la rupture de Dexamethasone (molécule d'intérêt thérapeutique majeur), toujours en cours depuis Juillet 2019, et qui touche plusieurs spécialités médicales au regard des indications de ce médicament. A l'AP-HM, le Dectancy[®] est utilisé dans tous les protocoles d'oncopédiatrie dans le cadre de la prévention des vomissements notamment.[30]

2.2 Autres préparations en cours de développement

Plusieurs autres préparations sont en cours d'étude afin de diversifier l'offre de l'AP-HM. C'est notamment le cas d'une préparation de collyre de polyhexaméthylène biguanide (PHMB) qui a récemment fait l'objet d'une étude de stabilité au CHU de Clermont-Ferrand [31]. Le PHMB est utilisé pour le traitement des kératites amibiennes, une infection rare de l'œil, due à des amibes du genre : *Acanthamoeba*. Dans une étude rétrospective de 25 cas, le facteur de risque principal évalué a été le port de lentilles de contact principalement ou la présence de corps étrangers dans l'œil [32]. Dans le cas du CHU de Clermont-Ferrand, les collyres de PHMB réalisés ont été testés dans 2 conditions de conservation (au réfrigérateur entre 2 et 8°C et à température ambiante) et 2 types de conditionnements (flacons de collyres stérilisés à l'oxyde d'éthylène et flacons stérilisés aux rayons gamma). Leurs collyres de PHMB, conditionnés dans des flacons stérilisés à l'oxyde d'éthylène, ont semblés plus stables à température ambiante pendant 60 jours. Sur la base de cette publication, nous avons pour projet de faire nos propres études de stabilité, en collaboration avec le SCQIP, dans le but de déterminer la durée de conservation de nos futures préparations de PHMB dans les flacons stériles utilisés à l'AP-HM.

Une préparation de gélules de fludrocortisone 0,01 mg est un analogue de l'aldostérone est aussi en cours d'étude. Elle est utilisée en tant que thérapeutique substitutive dans les insuffisances surrénaliennes chroniques comme la maladie d'Addison ou l'hyperplasie surrénalienne congénitale. Cependant, à cause de la teneur des gélules de l'ordre du microgramme, cette préparation est très technique. La préparation d'une poudre titrée de fludrocortisone est une piste que nous sommes en train d'étudier.

Si les études de ces 2 préparations sont concluantes, elles nous permettront également de réaliser une économie étant donné qu'elles nous sont fournies par l'AGEPS. En effet, en 2018, les commandes de collyres de PHMB et de comprimés de fludrocortisone 0,01mg ont généré plus de 17600 euros de dépenses (Tableau 18).

2018		
Spécialité	Unités commandés	Total TTC (€)
Fludrocortisone 0,01 mg	570	1830,10
Polyhexaméthylène Biguanide (PHMB)	186	15809,68
Total 2018		17639,78

Tableau 18. Commandes de préparation de PHMB et de Fludrocortisone en 2018

La tendance de consommation de 2019 semble être sur la même voie (Tableau 19). Entre janvier et août 2019, plus de 700 comprimés de fludrocortisone et 79 collyres de PHMB ont été commandés auprès de l'AGEPS.

2019		
Spécialité	Unités commandés	Total TTC (€)
Fludrocortisone 0,01 mg	720	2543,52
Polyhexaméthylène Biguanide (PHMB)	79	6714,21
Total 2019		9257,73

Tableau 19. Commandes de préparation de PHMB et de Fludrocortisone en 2019

2.3 Prévision des coûts, exemple des collyres de PHMB

Grâce au fichier mis en place, la prévision des coûts de fabrication d'une préparation est simplifiée. Par exemple pour les collyres de PHMB, en se basant sur le protocole de préparation du CHU de Clermont-Ferrand, on peut prévoir les consommables qui seront utilisés lors de la fabrication. En partant d'une solution de PHMB concentrée à 200 mg/mL, une première dilution au 100^{ème} est réalisée avec du Versylène, puis une seconde dilution au 10^{ème} est faite avec du NaCl. En suivant ce protocole, nous pouvons prédire une fabrication de 100 collyres de 5 mL de collyre. Seul 0,5 mL, sur les 10 mL, sont prélevés du flacon de matière première mais le coût total du flacon est imputé au lot parce que celui-ci ne sera plus utilisable après ouverture. Au final, en comptant les consommables utilisés, les matières premières, les excipients, et des autres frais imputables au coût de fabrication de la PH, le coût total d'une unité de collyre serait de 6,51 € l'unité. Il serait codé, PHCS04, et serait vendu à un prix de 10,00 € HT.

Le collyre de PHMB est acheté auprès de l'AGEPS au prix de 84,99€ l'unité soit une différence de 78,48 €. Pour 2018 par exemple, cela représenterait une économie de 14597,28 € pour l'hôpital.

Au final, la feuille de calcul des coûts nous permet d'anticiper plus facilement le coût d'une préparation. La codification des PH permet une meilleure gestion de celles-ci. Elle a pour avantage de s'intégrer parfaitement aux logiciels de gestion de production. En remplaçant les références actuellement mises arbitrairement par les codes définis ici, la tarification depuis le logiciel Pharma® sera d'autant plus nette. La tarification de nos préparations, au prix le plus juste, nous fait réaliser des économies en limitant les dépenses auprès d'autres établissements

de production de préparations hospitalières et en étant compétitifs sur le marché. Le développement de nouvelles préparations représente un enjeu économique mais aussi pour l'assurance des soins en rendant le CHU indépendants des tensions d'approvisionnements pour certains médicaments.

PARTIE 4 : AMELIORATIONS

La mise en place de ce système de calcul des coûts et de tarification demande encore des ajustements avec la prise en compte, dans notre calcul, d'autres paramètres plus compliqués à évaluer comme les frais de stockages, ou l'amortissement des études de stabilité par exemple.

I Amélioration des outils de gestion des préparations :

1.1 Amélioration des outils actuels :

1.1.1 Calcul du coût total de l'étude de stabilité

Comme vu précédemment, une importante amélioration à apporter à notre outil de calcul des coûts serait la prise en compte du coût des études de stabilité ainsi que leur amortissement. Pour calculer ce coût il faut réunir toutes les charges faisant partie des études de stabilité.

En prenant l'exemple du bétaxolol, la fabrication d'un premier lot pour la mise au point du dosage, puis la fabrication de 3 lots supplémentaires pour l'étude de stabilité a été requise. Chaque étude de stabilité doit faire l'objet d'une concertation afin de définir les différents points pour obtenir une durée de conservation optimale. Dans notre cas, les lots tests de bétaxolol ont été conservés selon 3 modalités de stockage : au réfrigérateur sans ouverture, au réfrigérateur avec ouverture et à température ambiante. Un dosage par chromatographie liquide haute performance (HPLC), le pH, des dénombrements microbiens (DGAT et DMLT) et une viscosité sont effectués et une moyenne est établie sur les 3 lots à différents temps de conservation (à t0, t24, t7j, t15j, t21j, t30j, t45j, t60j et t90j ...)

Chaque point de dosage représente une charge à ajouter au coût final de l'étude de stabilité. L'exemple d'un planning d'une étude de stabilité avec les différents points de contrôle est donné en annexe 8. Ainsi dans notre exemple, le coût de 3 lots de bétaxolol (hors taxe et sans la marge) représente 453,60 €, auxquels on ajoute 34 points de dosage HPLC à 32,40 € le dosage, soit 1001,60 €, plus 34 points de détermination du pH à 5,20 € soit 265,20 €, plus 20 points de dénombrements microbiens valant 32,40 euros soit 2 fois 972,00 €, plus 34 points de mesure de la viscosité à environ 5,20 € on obtient un total de 4029,60 € de dépensés pour l'étude de stabilité.

1.1.2 Détermination de l'amortissement de l'étude de stabilité

Pour déterminer l'amortissement de ces études de stabilité, nous divisons le coût total de l'étude au prix de revient des commandes de bétaxolol prédites. Pour le moment, les données sont incomplètes car la préparation a été mise en place en février 2019. Toutefois, en extrapolant la consommation qui est à ce jour de 105 flacons en 6 mois, nous obtenons une consommation annuelle de 210 flacons par an.

L'amortissement de l'étude de stabilité de la préparation peut se voir sous 2 angles : soit la préparation sera utilisée uniquement à l'APHM, soit elle sera sous-traitée pour des établissements extérieurs.

Dans le 1^{er} cas, nous comparons les coûts engagés pour la fabrication de la PH de bétaxolol avec les sommes dépensées si le bétaxolol était une PM. Ici, la PH coûterait la première année 6089,70 € (études de stabilité + coût de fabrication annuel des PH), puis à partir de la deuxième année, elle coûterait 2060,10 €. Une PM de bétaxolol coûterait 4244,10 € par an à l'hôpital. L'économie réalisée serait alors de 2184,00 € par an. L'amortissement de l'étude serait alors de 2 ans.

Dans le 2^{ème} cas, si on ne considère que la sous-traitance de la préparation, la PH de bétaxolol coûterait aussi 2060,10 € par an à l'hôpital. La marge mise en place rapporterait 396,90 € par an. De ce fait, avec le tarif actuel la durée d'amortissement de la préparation serait alors de 15 ans.

Connaitre les coûts engagés par les études de stabilité et leurs durées d'amortissement semble primordial pour évaluer la rentabilité et donc la possibilité de réaliser de la sous-traitance d'une PH.

1.2 Développement de logiciel spécifique :

Les outils utilisés aujourd'hui à l'AP-HM ne sont pas spécialement dédiés à la gestion des préparations. Ce sont des outils développés sur le logiciel Excel®, qui permettent une gestion efficace des préparations. Cependant, le développement d'un logiciel particulier, s'adaptant au besoin du pharmacien gérant de préparatoire pourrait optimiser les étapes de gestion des stocks, des commandes, des calculs, de la facturation, ou même prévoir des coûts de fabrication. Ce type de logiciel peut se développer facilement grâce aux langages informatiques comme le « Python ». Les inconvénients de ce type d'outil sont la mise en

place qui peut être longue et fastidieuse, les mises à jour qui doivent être régulières avec les nouveaux prix de marchés négociés par l'hôpital, l'apparition de nouvelles préparations, la résolution des « bugs » éventuels et la gestion des cas non prévus par le logiciel. Enfin vu le nombre de données importantes stockées, la sécurité de ce type d'application doit également être prise en compte notamment pour la sauvegarde et la récupération des données en cas de perte.

1.3 Développement de la sous-traitance

Notre activité de sous-traitance se développe en même temps que notre activité au préparatoire. Cependant les prix calculés ici ne tiennent pas compte des études de stabilité. Pour déterminer les prix finaux qui peuvent être appliqués à la sous-traitance, il faut prendre en compte l'amortissement des frais de ces études. Aujourd'hui, pour les commandes sous traitées, les prix sont supérieurs à ceux présentés dans ce travail. La marge est augmentée dans le but de réduire la durée de l'amortissement des études de stabilité. Une autre solution consisterait à faire financer les études de stabilité par l'établissement demandeur.

Enfin, la sous-traitance de préparations pour d'autres établissements rend possible la réalisation de quelques bénéfices, qui pourront être réinvestis ultérieurement pour l'amélioration des équipements de l'AP-HM ou dans le recrutement de personnel supplémentaire par exemple.

II Harmonisation des pratiques de tarification

L'élaboration d'un guide national pourrait aider à harmoniser et à justifier plus facilement les dépenses réalisées et pourrait aider à valoriser leur activité de pharmacotechnie.

III Gain en qualité

3.1 Amélioration de la qualité

Dans une optique d'amélioration constante de la qualité des prestations, par exemple un emballage cartonné des préparations hospitalières destinées à la sous-traitance pourrait être mis en place. Un code couleur selon la préparation sur chaque emballage empêcherait les

risques de confusion entre 2 spécialités dont les flacons de conditionnement sont identiques. Cela autoriserait également l'intégration d'une notice d'utilisation à la préparation.

3.2 Devenir référent préparatoire dans le groupement hospitalier de territoire

Depuis le 27 avril 2016 et le décret d'application de la loi de modernisation du système de santé, un nouveau mode de coopération entre les établissements publics de santé est défini par les groupements hospitaliers de territoire (GHT) [33]. L'objectif principal des GHT est l'accès aux soins pour tous avec un projet médical commun aux hôpitaux publics. Les prises en charge seront ainsi mieux organisées et des conventions collectives concernant divers domaines, dont l'activité de pharmacie, permettront d'harmoniser les pratiques et la synergie des établissements. L'AP-HM a été désigné, établissement support du GHT des Bouches-du-Rhône (GHT13) et coordonne à ce titre les différentes fonctions signées dans les conventions collectives.

Avec la gestion des préparations sur le site de Sainte-Marguerite, l'AP-HM pourrait devenir le centre de référence du GHT pour les préparations hospitalières, facilitant ainsi leur accès aux établissements du GHT.

3.3 Certification ISO 9001

La certification ISO 9001 en pharmacotechnie [34-35] est une démarche volontaire qui garantit que l'organisation et les moyens techniques et humains de ce secteur d'activité sont maîtrisés. Elle comporte des exigences relatives au système qualité et à son management. Aucune exigence concernant le produit n'est fixée. C'est le secteur lui-même qui fixe les paramètres qualité de ses produits. Toutefois l'ensemble des dispositions prises doivent démontrer la conformité du produit.

IV Plateforme centrale de préparation

Un projet de plateforme centrale de préparation est actuellement en cours de réflexion à l'AP-HM. Celui-ci consiste à regrouper tous les secteurs de pharmacotechnie (reconstitution des chimiothérapies, préparations stériles et non stériles, préparation de poches de nutrition) avec

le laboratoire de contrôle en un lieu unique. La coopération directe des différents secteurs et la mise en commun des ressources matérielles et humaines pourraient apporter un gain de temps, une optimisation des ressources et des économies sur les productions. Les économies potentielles liées à un tel projet ont pu être démontrées pour les secteurs de chimiothérapie [36]. Les locaux seraient plus spécifiques et adaptés et l'équipement moderne. Ce projet s'inscrit dans une volonté d'harmonisation, de modernisation des pratiques et d'amélioration de la qualité des prestations proposées.

CONCLUSION

Avec l'augmentation de la demande de préparations destinées à des populations particulières, l'activité de préparation hospitalière de l'AP-HM n'a cessé de s'accroître. La concentration de cette activité sur un lieu unique permet d'apporter une réponse efficace au fort volume de demande. Or, la production de préparations hospitalières génère inexorablement, des dépenses conséquentes pour l'établissement.

Dans un contexte économique compliqué, la maîtrise des coûts de fabrication des préparations est primordiale. L'autoproduction de préparations hospitalières permet à l'AP-HM d'être autonome et de réaliser d'importantes économies en évitant l'achat de celles-ci à des prestataires extérieurs. La conception d'un outil de calcul du coût total de production, apporte un avantage stratégique. En effet, la prédiction et l'anticipation des dépenses à réaliser pour la mise en place d'une nouvelle préparation, permet de décider de la mise en route éventuelle d'une production, ou de l'appel à un prestataire extérieur.

Avec le développement de la sous-traitance, la détermination d'une tarification des préparations hospitalières produites par l'AP-HM a été indispensable. L'élaboration d'une codification pour nos préparations a été une étape cruciale, qui a pour avantage de clarifier et de simplifier la tarification. Par ailleurs, aucun frais de livraison n'a été intégré aux tarifs présentés ici. Si un établissement demandeur ne peut pas prendre en charge le transport des préparations, des frais de livraison et de logistique devront être ajoutés. La marge réalisée grâce à la sous-traitance des préparations permettra au pôle pharmacie de percevoir quelques bénéfices qui pourront être réinvestis dans un but, par exemple, de modernisation des locaux et d'amélioration de la qualité des prestations proposées.

Néanmoins, des améliorations seront indispensables pour le développement de l'activité de pharmacotechnie au sein de l'AP-HM. L'évaluation des dépenses exactes pour les études de stabilité des préparations semble être une étape prioritaire en raison de leur coût important. De plus, la connaissance de ces sommes engagées démultipliera les capacités d'anticipation et de prédiction de la faisabilité d'une préparation. Une durée d'amortissement pourra aussi être déterminée plus facilement et impactée sur les tarifs. Un gain en qualité, avec une certification ISO 9001, serait aussi envisageable pour un établissement de cette envergure.

Enfin, en tant qu'établissement support du GHT13, associé à une anticipation des demandes éventuelles des autres établissements et une détermination des capacités maximales de production, l'AP-HM pourrait s'imposer comme un centre régional de référence pour la production de préparations hospitalières.

BIBLIOGRAPHIE

1. Loi n° 92-1279 du 8 décembre 1992 modifiant le livre V du code de la santé publique et relative à la pharmacie et au médicament.
2. Télédéclaration des préparations hospitalières - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 15 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.anism.sante.fr/Services/Teledeclaration-des-preparations-hospitalieres>
3. Pharmacopée européenne 9e Edition | EDQM - Direction européenne de la qualité du médicament [Internet]. [cité 15 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.edqm.eu/fr/9e-edition-de-pharmacopee-europeenne>
4. Pharmacopée française - Formulaire national - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 15 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.anism.sante.fr/Mediatheque/Publications/Pharmacopee-francaise-Formulaire-national>
5. Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalières. 2001. [Internet]. Disponible sur : <http://nosobase.chu-lyon.fr/Reglementation/2001/Rapport/bpph.pdf>
6. Bonnes Pratiques de Préparations. 2007. [Internet] Disponible sur : <https://anism.sante.fr/content/download/3669/36932/version/2/file/bonne-pratique-preparation.pdf>
7. Home | USP [Internet]. [cité 8 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.usp.org/>
8. Japanese Pharmacopoeia 17th Edition | Pharmaceuticals and Medical Devices Agency [Internet]. Disponible sur: <https://www.pmda.go.jp/english/rs-sb-std/standards-development/jp/0019.html>
9. 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>

10. Sautou V, Société française de pharmacie clinique, Groupe d'évaluation et de recherche sur la protection en atmosphère contrôlée. Guide méthodologique des études de stabilité des préparations. Partie 1, Partie 1., Clermont-Ferrand]; [Pau: SFCP ; GERPAC; 2013.
11. 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)
12. 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
13. Etiquetage_LogigrammeA_Mars2013.pdf.
14. VIDAL Tarex [Internet]. VIDAL France. [cité 15 sept 2019]. Disponible sur: <http://www.vidalfrance.com/solutions/solutions-professionnels/tarex/>
15. 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.
16. Code général des impôts - Article 281 octies. Code général des impôts.
17. Décret no 2007-1428 du 3 octobre 2007 relatif aux pharmacies à usage intérieur et modifiant le code de la santé publique (dispositions réglementaires). [Internet]. Disponible sur : https://bdoc.ofdt.fr/doc_num.php?explnum_id=15295
18. Résumé du rapport d'analyse des préparations hospitalières déclarées à l'AFSAPS (période janvier 2008/ janvier 2010). 2010;52.
19. Colle M, Battin J, Coquelin JP, Rochiccioli P. Betaxolol and propranolol in glucagon stimulation of growth hormone. Arch Dis Child. juill 1984;59(7):670-2.
20. Polo AF, Poy MJC, Bautista SC, Arenas MO, Castillo-Salinas F, Albert EH. Osmolality of oral liquid dosage forms to be administered to newborns in a hospital. FARM HOSP. :4.
21. Guide Méthodologique de Comptabilité Hospitalière. [Internet]. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/GUIDE_CAH___BOS_2011-3.pdf

22. Julie Fodimbi. Évaluation de l'activité des préparations hospitalières de collyres et impact économique pour l'APHM. Sciences pharmaceutiques. 2018. [\(dumas-01885741\)](#)
23. Biologie Médicale - Nomenclature des Actes. 2019;117.
24. Grille indiciaire fonction publique hospitalière 2019 - PPCR [Internet]. [cité 15 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.emploi-collectivites.fr/grille-indiciaire-hospitaliere>
25. Arrêté du 20 mai 2016 relatif à l'indemnisation des gardes effectuées par les internes et les faisant fonction d'interne.
26. 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 pharmaceutiques.
27. AGEPS (Agence Générale des Equipements et Produits de Santé) [Internet]. Disponible sur: <http://ageps.aphp.fr/>
28. Ruptures d'approvisionnement et DP-Ruptures - Le Dossier Pharmaceutique - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 15 sept 2019]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Ruptures-d-approvisionnement-et-DP-Ruptures>
29. Medicines shortages in European Hospitals. [Internet]. Disponible sur : http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/193899/1082308/version/2/file/EAH_P+-+Rupture+d%27approvisionnement+dans+les+h%C3%B4pitaux+europ%C3%A9ens+-+octobre+2014.pdf
30. Groleau A, Côté J. Comparison between two premedication regimens of dexamethasone before a pemetrexed-based chemotherapy: A single-center experience study. J Oncol Pharm Pract. août 2019;107815521986204.
31. Bouattour Y, Chennell P, Wasiak M, Jouannet M, Sautou V. Stability of an ophthalmic formulation of polyhexamethylene biguanide in gamma-sterilized and ethylene oxide sterilized low density polyethylene multidose eyedroppers. PeerJ. 18 avr 2018;6:e4549.
32. Cardine S, Bourcier T, Chaumeil C, Zamfir O, Borderie V, Laroche L. Prise en charge clinique et pronostic des kératites amibiennes. J Fr Ophtalmol. 2019;25:7.

33. Décret n° 2016-524 du 27 avril 2016 relatif aux groupements hospitaliers de territoire. 2016-524 avr 27, 2016.
34. Atelier Certification ISO 9001 [Internet]. Disponible sur: <http://www.gerpac.eu/atelier-2-certification-iso-9001>
35. Démarche de certification ISO 9001 au sein d'une unité centralisée de préparation des cytotoxiques : de l'audit préliminaire à la mise en place du système de management de la qualité [Internet]. [cité 15 sept 2019]. Disponible sur: <http://www.gerpac.eu/demarche-de-certification-iso-9001-au-sein-d-une-unite-centralisee-de-preparation-des-cytotoxiques-de-l-audit-preliminaire-a-la-mise-en-place-du-systeme-de-management-de-la-qualite>
36. 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.

ANNEXES

Préparations hospitalières disponibles à l'AP-HM		
Type	Nom de la préparation	Dosage
Collyre	Amphotéricine B	5 mg/mL
Collyre	Gentamicine	14 mg/mL
Collyre	Néosynéphrine	1,25%
Collyre	Pipéracilline	20 mg/mL
Collyre	Vancomycine	50 mg/mL
Collyre	Voriconazole	10 mg/mL
DDS	Gel buccal 30 ml	-
DDS	Suspension buvable 10 ml	-
DDS	Suspension buvable 120 ml	-
Gélule	Allopurinol	300 mg
Gélule	Amiodarone	20 mg
Gélule	Amiodarone	5 mg
Gélule	Amiodarone	50 mg
Gélule	Carbidopa	200 mg
Gélule	Mélatonine	2 mg
Gélule	Nicardipine	0,5 mg
Gélule	Nicardipine	2 mg
Gélule	Nicardipine	5 mg
Gélule	Pilocarpine	5 mg
Gélule	Spironolactone	2,5 mg
Gélule	Spironolactone	10 mg
Gélule	Warfarine	0,2 mg
Solution buvable	Acide ursodesoxycholique	10 mg/mL
Solution buvable	Betaxolol	1mg/mL
Solution buvable	Caféine	4 mg/mL
Solution buvable	Clonidine	0,01 mg/mL
Solution buvable	Mélatonine	1 mg/mL
Solution buvable	Morphine	0,2 mg/mL
Solution buvable	Morphine	1 mg/mL
Solution buvable	Sildénafil	5 mg/mL
Solution buvable	Spironolactone	5 mg/mL
Solution cutanée	Acide borique	3,00%

Annexe 1. Liste de toutes les préparations hospitalières disponibles à l'AP-HM

**BORDEREAU D'EXPEDITION - ACCUSE DE RECEPTION
PREPARATION HOSPITALIERE NON STERILE**

EXPEDITEUR :

Pharmacie Hôpital Sainte Marguerite
Préparatoire
270 Bd de Sainte Marguerite
13274 MARSEILLE Cedex 09
Tél : 04 91 74 60 18 Fax : 04 91 74 54 69

ENVOI : Solution buvable de Betaxolol 1 mg/ml

QUANTITE : 5 flacons de 25 mL N° ordonnancier: xxxxxx

5 flacons du lot n° 03SXXXXXXXXX Date de péremption : XX/XX/XXXX

Date d'expédition : XX/XX/XXXX Responsable :

DESTINATAIRE :

Pharmacie Hôpital de la Timone
Préparatoire
264 rue Saint Pierre
13385 MARSEILLE
Tél : 04 91 58 70 42

- Contrôle des numéros de lots
- Contrôle de l'étiquetage
- Contrôle des dates de péremption

Nom et signature du responsable de l'expédition Nom et signature du pharmacien responsable

✂.....

Date de réception : __ / __ / ____

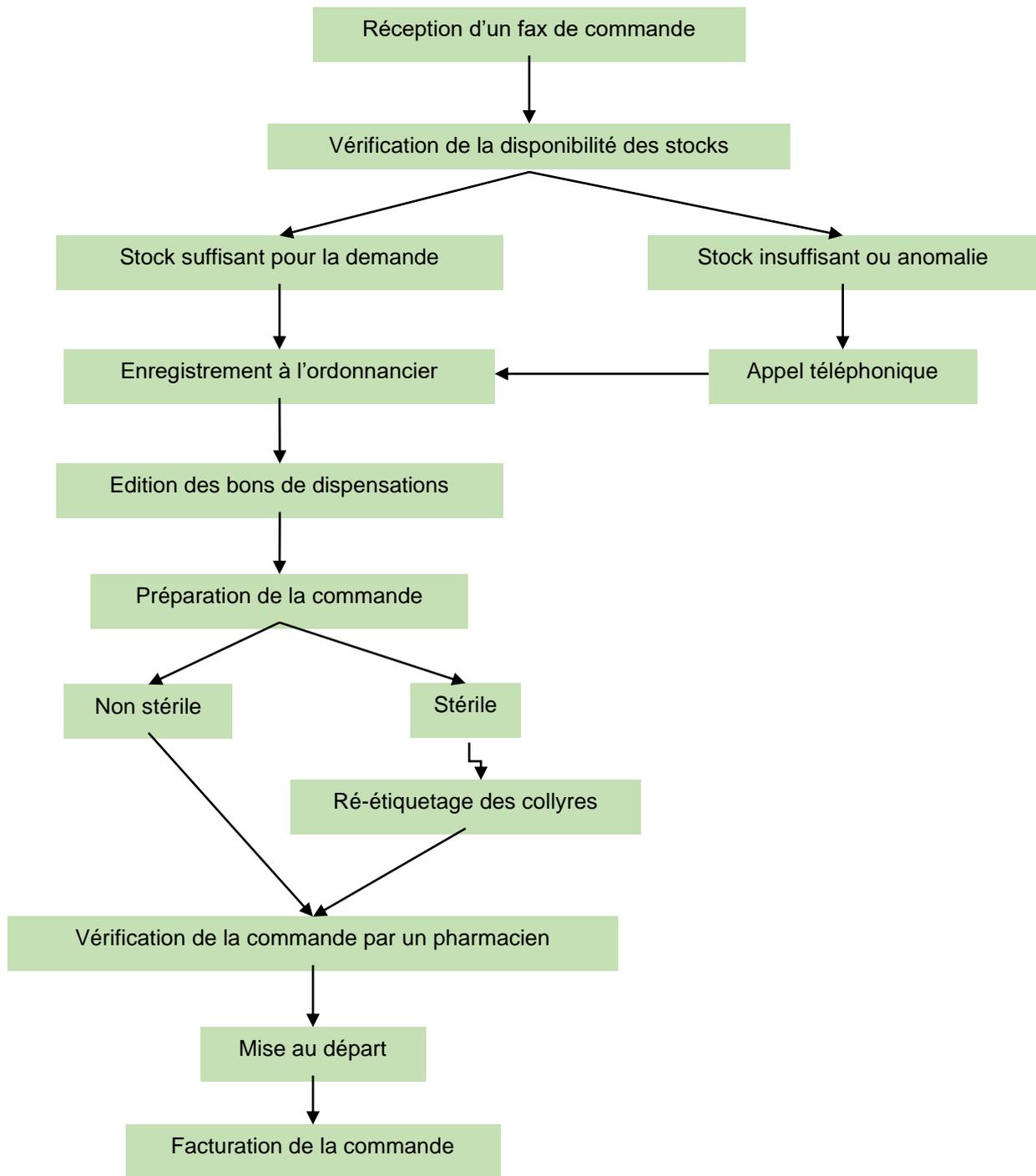
Observations : _____

Nom et signature responsable de la réception :

Ce document est à transmettre par fax au : 04 91 74 54 69

*Pharmacie de l'Hôpital Sainte Marguerite 270 Bd de Sainte Marguerite 13274 MARSEILLE Cedex 09
Pour tout contact, Pharmacie tél : 04 91 74 60 18*

Annexe 2. Exemple d'un bon d'expédition d'une préparation hospitalière



Annexe 3. Logigramme d'une préparation de commande à la pharmacie Sainte-Marguerite

Bilan consommation sites AP-HM de Septembre 2018 à Juillet 2019

<i>Site</i>	<i>Nb commande</i>	<i>nb lignes de produits commandés</i>	<i>moyenne nombre commandes/mois</i>
Total des commandes			
Timone	80	443	7,3
Conception	62	136	5,6
VP	28	75	2,5
Nord	71	248	6,4
Commandes de préparations stériles			
Timone	47	152	4,18
Conception	27	27	2,7
VP	28	75	2,5
Nord	17	19	1,7
Commandes de préparations non stériles			
Timone	33	291	7
Conception	35	109	4,8
VP	0	0	0
Nord	54	229	6

Bilan consommation sites hors AP-HM de Novembre 2018 à Juillet 2019

Total des commandes			
H.I.A Sainte anne	11	20	1
H.I.A Laveran	3	9	1
Commandes de préparations stériles			
H.I.A Sainte anne	-	-	-
H.I.A Laveran	3	9	1
Commandes de préparations non stériles			
H.I.A Sainte anne	11	20	1
H.I.A Laveran	-	-	-

Annexe 4. Résumé des consommations des sites AP-HM et Hors AP-HM

PHCS		PHGS		PHLPF		PMM	
Clé	Préparation correspondante	Clé	Préparation correspondante	Clé	Préparation correspondante	Clé	Préparation correspondante
01	Néosynéphrine 1,25 %	01	Amiodarone 20 mg	01	Morphine 0,2 mg/mL	01	Mélange aux 3 huiles
02	Pipéracilline 20 mg/mL	02	Amiodarone 50 mg	02	Morphine 1 mg/mL	PMC	
03	Vancomycine 50 mg/mL	03	Mélatonine 2 mg	PHLS		Clé	Préparation correspondante
PHCM		04	Nicardipine 0,5 mg	Clé	Préparation correspondante	01	Alcool Boriqué
Clé	Préparation correspondante	05	Nicardipine 2 mg	01	Acide ursodesoxycholique 10 mg/mL	02	Vaseline salicylée
01	Gentamicine 14 mg/mL	06	Nicardipine 5 mg	02	Bétaxolol 1 mg/mL		
02	Voriconazole 10 mg/mL	07	Pilocarpine 5 mg	03	Clonidine 0,01 mg/mL		
PHCC		08	Spironolactone 2,5 mg	04	Mélatonine 5 mg/mL		
Clé	Préparation correspondante	09	Spironolactone 10 mg	05	Spironolactone 5 mg/mL		
01	Amphotéricine B 5 mg/mL	PHGM		06	Acide Borique 3%		
PHDPV		Clé	Préparation correspondante	PHLM			
Clé	Préparation correspondante	01	Allopurinol 300 mg	Clé	Préparation correspondante		
01	Suspension 10 mL	02	Amiodarone 5 mg	01	Caféine 4 mg/mL		
PHDGV		PHGC		PHLC			
Clé	Préparation correspondante	Clé	Préparation correspondante	Clé	Préparation correspondante		
01	Supension 120 mL	01	Warfarine 0,2 mg	01	Sildénafil 5 mg/mL		
PHDGB		PHGP		PMS			
Clé	Préparation correspondante	Clé	Préparation correspondante	Clé	Préparation correspondante		
01	Gel buccal	01	Carbidopa 200 mg	01	Pâte de Darier		

Annexe 6. Tableau de correspondance entre les clés et les préparations

Préparation	Prix (€)
Acide Borique 3% (500 mL)	33,34
Amikacine 3% Collyre	73,46
Amphotéricine B Liposomale 0,5% Collyre	215,48
Arginine Chlorid 6,25% Inj 400 mL	57,24
Atropine 0.01% Collyre 5 mL	0,00
Bethanechol 1 mg Cpr	3,17
Ciclosporine 0.5% Collyre	73,46
Ciclosporine 2% Collyre	77,38
Citrulline 500 mg Capsule	3,58
Coli-Genta 27mg/50mg Gélule Decont Enfant	9,11
EDTA 2,20 % Collyre 8 mL	64,64
Ethanol Ap-Hp 96% 10 mL	21,46
Fludrocortisone 10 Mcg Cpr	3,46
Fomepizole 100 mg/20 mL Inj	162,07
Glutaraldehyde Sol Et Tampon Ap-Hp	214,39
Glycine 500 mg Gelule	3,39
Histidinate Cuivre 3 mL Inj	23,87
Isoleucine Ap-Hp 50 mg Gélule	3,39
Methacholine 100mg 2mL	64,79
Mexiletine Gelule 167mg	28,46
Mexiletine 200 mg Gélule V.566050	3,92
Mitomycine C 0,02% Collyre 8 mL	88,15
Mitomycine C 0,02% Seringues 2mL	78,35
Mitomycine C 0,04 % Seringues A Usage Oculaire 2mL	78,35
PHMB 0,02% Collyre	83,25
Sodium Benzoate 1 g/10 mL Inj	30,58
Sodium Chl 20% 500mL Inj	16,76
Sodium Chl 30% 500mL Inj (Res.Kystes Hydatiques)	92,56
Sodium Lactate 11,2% 250 mL Res. Fasonut	23,77
Sol Cardiople Cp1A 500mL Solution	17,86
Sol.Cardiople Cp1B Amp 10 mL	8,23
Spirolactone 2.5 mg Capsule	2,61
Valine 50 mg Gélule	3,39
Vancomycine 5% Collyre 8 mL	73,46
Voriconazole 1% Collyre 8 mL	225,27

Annexe 7. Liste des préparations hospitalières commandables à l'AGEPS

Etude stabilité suspension betaxolol

Après reconstitution

Teneur VN = - (+/- 10%)

pH VN = - (+/- 10%)

DGAT VN < 200 UFC/ml

DMLT VN < 20 UFC/ml

Viscosité VN 50 rpm = - Cp (+/- 10% + précision mesure))

Teneur : valeurs moyennes de 3 mesures

	F1,F2,F3,F4 F5,F6,F7,F8 F9,F10,F11,F113,F14,F15,F117,F18,F19,F221,F22,F23,F225,F26,F27,F229,F30,F31,F33,F34,F35,F36									
	T0	T24	T7j	T15j	T21j	T30j	T45j	T60j	T90j	
stockage frigo	dosage HPLC									
	pH									
	DGAT									
	DMLT									
	Viscosité									

	F1,F2,F3,F4					
	T0	T24	T7j	T15j	T21j	T30j
stockage frigo après ouverture de F1, F2, F3 et F4	dosage HPLC					
	pH					
	DGAT					
	DMLT					
	Viscosité					

	F1,F2,F3,F4 37,F38,F39,F40	
	T0	T24 heures
Stabilité, conservation température ambiante	dosage HPLC	
	pH	
	DGAT	
	DMLT	
	Viscosité	

Annexe 8. Exemple de plan d'étude de stabilité

Préparation	Code	Prix HT (€)
Néosynéphrine 1,25 %	PHCS	10,00 €
Pipéracilline 20 mg/mL	PHCS	10,00 €
Vancomycine 50 mg/mL	PHCS	10,00 €
Gentamicine 14 mg/mL	PHCM	15,00 €
Voriconazole 10 mg/mL	PHCM	15,00 €
Amphotéricine B 5 mg/mL	PHCC	28,00 €
Suspension 10 mL	PHDPV	3,13 €
Supension 120 mL	PHDGV	18,13 €
Gel buccal	PHDGB	5,50 €
Amiodarone 20 mg	PHGS	0,94 €
Amiodarone 50 mg	PHGS	0,94 €
Mélatonine 2 mg	PHGS	0,94 €
Nicardipine 0,5 mg	PHGS	0,94 €
Nicardipine 2 mg	PHGS	0,94 €
Nicardipine 5 mg	PHGS	0,94 €
Pilocarpine 5 mg	PHGS	0,94 €
Spironolactone 2,5 mg	PHGS	0,94 €
Spironolactone 10 mg	PHGS	0,94 €
Allopurinol 300 mg	PHGM	2,13 €
Amiodarone 5 mg	PHGM	2,13 €
Warfarine 0,2 mg	PHGC	4,75 €
Carbidopa 200 mg	PHGP	8,25 €
Morphine 0,2 mg/mL	PHLPF	1,94 €
Morphine 1 mg/mL	PHLPF	1,94 €
Acide ursodesoxycholique 10 mg/mL	PHLS	9,81 €
Bétaxolol 1 mg/mL	PHLS	9,81 €
Clonidine 0,01 mg/mL	PHLS	9,81 €
Mélatonine 5 mg/mL	PHLS	9,81 €
Spironolactone 5 mg/mL	PHLS	9,81 €
Acide Borique 3%	PHLS	9,81 €
Caféine 4 mg/mL	PHLM	14,63 €
Sildénafil 5 mg/mL	PHLC	23,06 €
Pâte de Darier	PMS	23,00 €
Mélange aux 3 huiles	PMM	24,75 €
Alcool Boriqué	PMC	33,13 €
Vaseline salicylée	PMC	33,13 €

Annexe 9. Grille tarifaire des préparations hospitalières disponibles à l'AP-HM

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.