



HAL
open science

**Production de doses unitaires de formes orales sèches :
recueil et analyse rétrospective à la pharmacie à usage
intérieur de l'Établissement public de santé mentale de
la Somme**

Lucie Georges

► **To cite this version:**

Lucie Georges. Production de doses unitaires de formes orales sèches : recueil et analyse rétrospective à la pharmacie à usage intérieur de l'Établissement public de santé mentale de la Somme. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03521083

HAL Id: dumas-03521083

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03521083v1>

Submitted on 11 Jan 2022

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

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



Université de Picardie Jules Verne, U.F.R DE PHARMACIE
Année universitaire 2020-2021

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE PHARMACIE
HOSPITALIERE**

Soutenue publiquement par Lucie GEORGES le 21 septembre 2021
Conformément aux dispositions du décret du 8 avril 2013 qui tient lieu de

THESE EN VUE DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Option Pharmacie hospitalière - Pratique et recherche

**PRODUCTION DE DOSES UNITAIRES DE FORMES ORALES SECHES :
RECUEIL ET ANALYSE RETROSPECTIVE A LA PHARMACIE A USAGE
INTERIEUR DE L'ETABLISSEMENT PUBLIC DE SANTE MENTALE DE LA
SOMME**

Membres du Jury :

Président du jury : **Monsieur le Professeur Jean-Marc Chillon** : Professeur des Universités, Université Picardie Jules Verne, Praticien hospitalier, CHU Amiens Picardie

Directeur de thèse : **Monsieur le Docteur Frédéric Marçon** : Pharmacien Maître de conférences des universités, Université Picardie Jules Verne, Praticien hospitalier, CHU Amiens Picardie

Membres du jury :

- **Monsieur le Docteur Florian Slimano** : Pharmacien Maître de conférences des universités, Université de Reims Champagne Ardenne, Praticien hospitalier, CHU de Reims
- **Monsieur le Docteur David Pons** : Pharmacien, Praticien hospitalier, EPSM de la Somme
- **Monsieur le Docteur Simon Routier** : Pharmacien, Praticien hospitalier, EPSM de la Somme

Thèse numéro :



Université de Picardie Jules Verne, U.F.R DE PHARMACIE
Année universitaire 2020-2021

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE PHARMACIE
HOSPITALIERE**

Soutenue publiquement par Lucie GEORGES le 21 septembre 2021
Conformément aux dispositions du décret du 8 avril 2013 qui tient lieu de

THESE EN VUE DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Option Pharmacie hospitalière - Pratique et recherche

**PRODUCTION DE DOSES UNITAIRES DE FORMES ORALES SECHES :
RECUEIL ET ANALYSE RETROSPECTIVE A LA PHARMACIE A USAGE
INTERIEUR DE L'ETABLISSEMENT PUBLIC DE SANTE MENTALE DE LA
SOMME**

Membres du Jury :

Président du jury : **Monsieur le Professeur Jean-Marc Chillon** : Professeur des Universités, Université Picardie Jules Verne, Praticien hospitalier, CHU Amiens Picardie

Directeur de thèse : **Monsieur le Docteur Frédéric Marçon** : Pharmacien Maître de conférences des universités, Université Picardie Jules Verne, Praticien hospitalier, CHU Amiens Picardie

Membres du jury :

- **Monsieur le Docteur Florian Slimano** : Pharmacien Maître de conférences des universités, Université de Reims Champagne Ardenne, Praticien hospitalier, CHU de Reims
- **Monsieur le Docteur David Pons** : Pharmacien, Praticien hospitalier, EPSM de la Somme
- **Monsieur le Docteur Simon Routier** : Pharmacien, Praticien hospitalier, EPSM de la Somme

Thèse numéro :

Remerciements

À **Jean-Marc Chillon**, qui me fait l'honneur de présider cette thèse.

À **Frédéric Marçon**, pour avoir accepté de diriger ce travail et votre aide précieuse lors des relectures.

À **Florian Slimano**, pour avoir accepté de faire partie de mon jury.

À **David Pons**, merci pour m'avoir proposé ce sujet de thèse et l'opportunité que vous m'avez donné en me laissant intégrer votre équipe. J'ai beaucoup appris et ai encore beaucoup à apprendre à vos côtés !

À **Simon Routier**, merci d'avoir accepté de juger ce travail et pour vos précieux conseils.

À l'équipe de la PUI de Pinel, pour votre accueil et votre bonne humeur au quotidien. La tchiote interne devient grande !

À mes amis de la faculté de pharmacie de Nancy, je suis très heureuse d'avoir partagé mes années fac avec vous. A **Mylène, Charline, Coralie, Lucie, Thomas, Tristan, Damien** et **Anthony**, la Team Crapette est toujours dans la place ! Ce sera à mon tour de vous accueillir dans les beaux lieux de la Baie de Somme !

À tous mes co-internes, avec qui j'ai passé 4 très belles années d'internat ! Une pensée particulière pour **Fredou, Ségolène** et **Camille** sans qui mon internat n'aurait pas eu la même saveur.

À **Claire**, alias pépette, pour ces 22 années riches en péripéties ! Merci pour ta présence au quotidien qui, malgré la distance, ne s'est jamais effritée.

À **Estelle**, ma copine de colonies ! Merci pour tous ces bons moments passés. Hâte de te revoir, et de découvrir ta future maison en Bretagne !

À **mes parents**, pour votre écoute et votre patience. Merci pour m'avoir encouragé durant ces (très !) longues études. Si j'en suis là aujourd'hui, c'est en grande partie grâce à vous ! Je suis fier de vous avoir comme parents.

À **mes frères**, pour notre complicité grandissante d'années en années. Nos fous rires et nos petites querelles nous font grandir tous les trois. Merci pour votre soutien au quotidien.

A **ma marraine**, pour ta présence sans faille malgré certaines difficultés.

À **toute ma famille**, pour tous ces moments partagés.

À **Kévin**, merci pour ton amour, ta douceur et ton humour qui m'apportent tellement au quotidien. Merci pour ton soutien pendant la préparation de cette thèse, qui a sûrement dû te mettre les nerfs à rude épreuve ! Et surtout, merci de faire partie de ma vie. Je t'aime.

Liste des abréviations :

ANSM : Agence Nationale de **S**écurité du **M**édicaments et des produits de santé

AMM : Autorisation de **M**ise sur le **M**arché

CSP : **C**ode de la **S**anté **P**ublique

CUAP : **C**lub des **U**tilisateurs d'**A**utomates **P**harmaceutiques

DCI : **D**énomination **C**ommune **I**nternationale

DDN : **D**ispensation à **D**élivrance **N**ominative

DLU : **D**ate **L**imite d'**U**tilisation

EIG : Evènement **I**ndésirable **G**rave

EPSM : **E**tablishement **P**ublic de **S**anté **M**entale

HAS : **H**aute **A**utorité de **S**anté

OMS : **O**rganisation **M**ondiale de la **S**anté

NC : **N**on-**C**onformité

PDAA : **P**réparation des **D**oses **À** **A**ministrer

PDU : **P**réparation de **D**oses **U**nitaires

PPH : **P**réparateur en **P**harmacie **H**ospitalière

PUI : **P**harmacie à **U**sage **I**ntérieur

Liste des figures

<i>Figure 1 : Spécialité Gaviscon® conditionnée sous forme de flacon, disponible sur : https://www.pharma-gdd.com/fr/gaviscon-suspension-buvable.....</i>	<i>3</i>
<i>Figure 2 : Exemples de médicaments blistérés, disponible sur : http://www.cofpack.com/info/pharmacy-packaging-machine-the-ultimate-guide-38626692.html.....</i>	<i>3</i>
<i>Figure 3 : Exemples de conditionnements secondaires, disponible sur : http://thesesante.ups-tlse.fr/2135/1/2018TOU32011.pdf</i>	<i>4</i>
<i>Figure 4 : exemple de conditionnement non conformes aux recommandations (20)..</i>	<i>9</i>
<i>Figure 5 : Conditionnement en vrac de la spécialité Wakix®, disponible sur : https://www.empr.com/home/news/wakix-pitolisant-approved-cataplexy-with-narcolepsy/.....</i>	<i>12</i>
<i>Figure 6 : Déblistéreuse manuelle - PresOut Manual Wide®, disponible sur : https://www.admcontrole.fr/deblistereuse/.....</i>	<i>12</i>
<i>Figure 7 : Déblistéreuse semi-automatique - PressOut Semi-Auto®, disponible sur : https://www.admcontrole.fr/deblistereuse/.....</i>	<i>12</i>
<i>Figure 8 : Système Médi-Dose® de PERO'S, disponible sur : https://peros-reconditionnement.fr/medi-dose/</i>	<i>13</i>
<i>Figure 9 : Technique Euraf avec l'automate Autoprint II®, disponible sur : http://www.euraf.fr</i>	<i>14</i>
<i>Figure 10 : Principe du surconditionnement unitaire via le logiciel Eticonform®, disponible sur : http://www.eticonform.com/content/6-presentation-eticonform.....</i>	<i>15</i>
<i>Figure 11 : Flacon de Tetmodis® avec répartition des comprimés en vrac.....</i>	<i>18</i>
<i>Figure 12 : mise en place manuelle des comprimés dans les alvéoles de l'automate (à gauche) et déversement automatique des comprimés (à droite).....</i>	<i>19</i>
<i>Figure 13 : sortie des sachets comportant chacun un comprimé de Tetmodis®.....</i>	<i>19</i>
<i>Figure 14 : vue recto et verso des sachets unidoses.....</i>	<i>20</i>
<i>Figure 15 : Nouvel étiquetage de Tetmodis® après reconditionnement.....</i>	<i>20</i>
<i>Figure 16 : présentation simplifiée du surconditionnement unitaire</i>	<i>21</i>
<i>Figure 17 : Evolution du nombre d'unités reconditionnées (rouge) et surconditionnées (vert) au cours des années.....</i>	<i>25</i>
<i>Figure 18 : Evolution du pourcentage de non-conformités du reconditionnement unitaire (vert) et du surconditionnement unitaire (rouge) entre 2007 et 2020.</i>	<i>27</i>

<i>Figure 19 : Liste des NC du reconditionnement unitaire sur le total du recueil.....</i>	27
<i>Figure 20 : Liste des NC de la période 1 (bleu) et de la période 2 (rouge)</i>	28
<i>Figure 21 : Liste des NC du surconditionnement unitaire</i>	28
<i>Figure 22 : Agents ayant intercepté les NC du reconditionnement unitaire</i>	30
<i>Figure 23 : Agents ayant intercepté les NC du surconditionnement unitaire</i>	30

Liste des tableaux

<i>Tableau I : Echelle de gravité utilisée dans l'étude.....</i>	22
<i>Tableau II : Répartition des NC</i>	23
<i>Tableau III : Spécialités les plus reconditionnées de 2007 à 2020</i>	26
<i>Tableau IV : Spécialités les plus surconditionnées de 2012 à 2020.....</i>	26
<i>Tableau V : Classification des NC sur le total du recueil</i>	28
<i>Tableau VI : Spécialités ayant donnés le plus de NC au reconditionnement unitaire</i>	29
<i>Tableau VII : Spécialités ayant donnés le plus de NC au surconditionnement unitaire</i>	29

Liste des annexes

<i>Annexe I : Exemple d'une feuille du registre de traçabilité de reconditionnement unitaire.....</i>	52
<i>Annexe II : Exemple d'une feuille du registre de traçabilité de surconditionnement unitaire.....</i>	53
<i>Annexe III : Processus général du reconditionnement unitaire.....</i>	54
<i>Annexe IV : Processus général du surconditionnement unitaire.....</i>	55
<i>Annexe V : Liste des spécialités reconditionnées.....</i>	56
<i>Annexe VI : Liste des spécialités surconditionnées</i>	60

Table des matières

I. Introduction	1
I.1. Contexte général	2
I.1.1. Définitions et cadre réglementaire	2
I.1.2. Conditionnement et iatrogénie médicamenteuse	6
I.2. Le conditionnement unitaire	10
I.2.1. Définitions et réglementation.....	10
I.2.2. Le reconditionnement unitaire.....	12
I.2.3. Le surconditionnement unitaire	14
II. Matériels et méthodes	17
II.1. EPSM de la Somme	17
II.2. La PUI	17
II.2.1. Généralités.....	17
II.2.2. Les activités de préparatoire	17
II.3. Recueil des informations et explication des données et critères choisis	21
II.4. Evaluation statistique des données	24
III. Résultats	25
III.1. Résultats généraux	25
III.2. Les non-conformités.....	26
III.3. Les lots rejetés	30
IV. Discussion	32
V. Conclusion	38
VI. Références bibliographiques	40
VII. Annexes	44

I. Introduction

Le médicament est défini par l'article L5111-1 du Code de la Santé Publique (CSP) : « On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. » Toutes ces actions sont permises via une utilisation appropriée avec une balance bénéfique/risque favorable. Cette balance est surtout évaluée par rapport à son principe actif et à ses conséquences cliniques. Pourtant, le conditionnement joue également un rôle majeur : il a un rôle protecteur, fonctionnel et informationnel.

Un conditionnement conforme concourt à l'amélioration de la Qualité de Prise en Charge Médicamenteuse et à la sécurisation du circuit du médicament qui fait partie des exigences demandées aux établissements de santé via des contrats de bon usage engagés par le ministère de la Santé depuis 2005. Plusieurs constatations d'évènements indésirables graves associés à des conditionnements de médicaments font prendre conscience de l'importance de ceux-ci dans la prise en charge médicamenteuse du patient. De plus, le développement de la Dispensation à Délivrance Nominative (DDN) a incité un changement des pratiques sur l'ensemble de ce circuit. Ainsi, chaque dose unitaire doit pouvoir être identifiable à tout moment du circuit : de l'approvisionnement à son administration au patient. Le conditionnement unitaire est donc l'un des piliers nécessaire et indispensable à une administration conforme aux recommandations actuelles et est une véritable exigence sécuritaire.

Pourtant, au niveau industriel, toutes les spécialités ne sont pas conditionnées en doses unitaires. En effet, cette caractéristique ne fait pas partie des critères d'obtention d'un avis favorable à l'agrément aux collectivités de spécialités pharmaceutiques de la Haute Autorité de Santé (HAS) (1). La notion de doses unitaires n'est pourtant pas récente : la circulaire n° 666 du 30 janvier 1986 relative à la mise en application de pratiques de bonnes dispensations des médicaments en milieu hospitalier préconisait déjà la « dispensation du médicament (...) sous forme unitaire et individuelle ».

A l'hôpital, c'est alors à la Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) de maîtriser cette problématique en implantant dans son fonctionnement la production de doses unitaires pour une dispensation nominative de qualité. Deux méthodes sont majoritairement utilisées : le reconditionnement et le surconditionnement unitaire. Cette activité impose un besoin humain et matériel ainsi qu'une réflexion de la part du pharmacien qui engage sa responsabilité quant à la qualité du produit fini. Un déconditionnement des doses y est souvent nécessaire, et le risque d'erreurs critiques pouvant avoir un impact sur la santé du patient y est augmenté et convient alors d'être parfaitement maîtrisé.

Néanmoins, la Préparation des Doses À Administrer (PDAA) et la Préparation de Doses Unitaires (PDU) ne sont actuellement soumis à aucune réglementation et ne rentrent pas dans le champ d'application des bonnes pratiques de préparation. Le Club des Utilisateurs d'Automates Pharmaceutiques (CUAP), intégré au GERPAC, a établi en 2015 quelques recommandations sur l'automatisation de la préparation des doses à administrer des formes orales sèches (mis à jour en mars 2021) (2). Ce guide de la PDAA décrit les compétences et qualifications nécessaires pour ce type de préparation, les locaux et le matériel nécessaires, l'étape de déconditionnement et de préparation automatisée, la gestion de la qualité et la gestion documentaire à produire

La production de doses unitaires de formes orales sèches a été mise en place depuis 17 ans à la PUI de l'Etablissement Public de Santé Mentale de la Somme, à Amiens. A ce jour, le manque de réglementation autour de ces pratiques ainsi que le peu d'études disponibles concernant leurs risques ont incité la mise en place de ce travail.

I.1. Contexte général

I.1.1. Définitions et cadre réglementaire

D'une manière générale, le conditionnement désigne l'emballage permettant à un produit quelconque d'être présenté au public. Il permet de le protéger et de faciliter son transport mais aussi d'attirer l'œil du client.

Selon les Bonnes Pratiques de Fabrication de 2019, un article de conditionnement désigne « tout matériel destiné à protéger l'intermédiaire ou la substance active pendant le stockage ou le transport ». Il est notamment fabriqué avec des techniques et des matériaux bien précis avec des essais de compatibilité contenant-contenu.

Le conditionnement a plusieurs rôles :

1. Protection : il assure une protection de la spécialité pharmaceutique jusqu'au moment de son utilisation. Il peut s'agir d'une protection physique mais aussi chimique et microbiologique (3). Il permet également de lutter contre les contrefaçons ;
2. Sécurité : il est produit de telle sorte qu'il puisse faciliter son emploi et augmenter la sécurité de son utilisation (les bouchons « child proof » qui empêchent l'enfant d'ouvrir la spécialité par exemple (4)) ;
3. Information : il doit figurer l'identification de la spécialité pharmaceutique avec son nom commercial, sa Dénomination Commune Internationale (DCI), son dosage, sa voie d'administration, son numéro de lot, sa date de péremption ou Date Limite d'Utilisation (DLU). Ces informations sont importantes que ce soit pour le patient ou pour les professionnels de santé (5).

Le terme de conditionnement pharmaceutique se compose de deux éléments : le conditionnement primaire et secondaire qui se doivent de garantir le bon usage du médicament.

Le conditionnement primaire

C'est le contenant direct du médicament et assure la protection de la forme galénique. Il peut se présenter sous forme de blister, d'ampoule ou de flacon par exemple (fig. 1, fig.2). Il garantit le respect des exigences de la pharmacopée européenne (6) et la qualité du produit pharmaceutique est étroitement liée à celle du conditionnement primaire (7).



Figure 2 : Exemples de médicaments blistérés, disponible sur : <http://www.cofpack.com/info/pharmacy-packaging-machine-the-ultimate-guide-38626692.html>



Figure 1 : Spécialité Gaviscon® conditionnée sous forme de flacon, disponible sur : <https://www.pharmagdd.com/fr/gaviscon-suspension-buvable>

Le conditionnement secondaire (fig.3)

C'est ce que voit en premier toute personne tenant une boîte de médicament mais n'est pas en contact avec la spécialité pharmaceutique. Il est le contenant du conditionnement primaire et contient la notice ainsi qu'un dispositif de préparation ou d'administration du médicament, s'il y en a (cuillère, compte-gouttes par exemples).



Figure 3 : Exemples de conditionnements secondaires, disponible sur : <http://thesesante.ups-tlse.fr/2135/1/2018TOU32011.pdf>

Il existe également le conditionnement tertiaire qui va regrouper les conditionnements secondaires d'une spécialité dans un souci logistique.

L'étiquetage est défini par l'article R. 5121-1 du CSP comme « les mentions portées sur le conditionnement extérieur ou le conditionnement primaire ». Ces articles (R.5121) font référence aux mentions obligatoires devant figurer sur le conditionnement des médicaments. Cette liste est initialement fixée par le décret n°94-19 du 5 janvier 1994 et par la directive 92/27/CEE du Conseil du 31 mars 1992. Cette directive arrête et harmonise l'étiquetage et la notice des médicaments à usage humain. Elle est consolidée par la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001.

De manière générale, l'article R5121-138 stipule que « L'étiquetage du conditionnement extérieur ou, à défaut de conditionnement extérieur, l'étiquetage du conditionnement primaire [...] porte les mentions suivantes, inscrites de manière à être facilement lisibles, clairement compréhensibles et indélébiles :

- Le nom du médicament ou du produit, le dosage, la forme pharmaceutique, le cas échéant la mention du destinataire (" nourrissons ", " enfants " ou " adultes "), [...];
- La composition qualitative et quantitative en substances [...];

- La forme pharmaceutique et le contenu en poids, en volume ou en unités de prise ;
- La liste des excipients qui ont une action ou un effet notoire [...] ;
- Le mode d'administration [...] ;
- Une mise en garde spéciale selon laquelle ce médicament doit être tenu hors de la portée et de la vue des enfants ;
- Une mise en garde spéciale, si elle s'impose pour ce médicament ;
- Le numéro du lot de fabrication ;
- La date de péremption en clair ;
- Les précautions particulières de conservation, s'il y a lieu ;
- Les précautions particulières d'élimination des produits non utilisés [...] ;
- Le nom et l'adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché [...]
- La mention : " Médicament autorisé n° " suivie du numéro de l'autorisation de mise sur le marché ;
- Pour les médicaments non soumis à prescription, l'indication thérapeutique ;
- Le prix limite de vente au public lorsqu'un tel prix est fixé en application des lois et règlements en vigueur ;
- Les conditions de remboursement par les organismes d'assurance maladie ;
- Le classement du médicament en matière de prescription et de délivrance, mentionné dans l'autorisation de mise sur le marché ;
- Pour les médicaments homéopathiques [...] la mention : " Médicament homéopathique traditionnellement utilisé dans " suivie de l'indication thérapeutique. »

D'autres mentions peuvent être apposées en fonction de la nature de la spécialité pharmaceutique (médicaments contenant des radionucléides ou des plantes par exemples).

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a publié des recommandations nationales de bonnes pratiques et de sécurisation de l'utilisation des médicaments où figurent également des directives sur le conditionnement des médicaments à destination des industriels demandeurs de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) (8).

Le conditionnement pharmaceutique est conçu pour optimiser la prise du médicament et est un gage de sécurité tout au long de la chaîne car il doit permettre d'éviter toute confusion (mauvaise lisibilité du nom de la spécialité, similitude entre différentes spécialités par exemple) (5). En facilitant et en optimisant la bonne utilisation du médicament, il est également responsable de la bonne observance du patient (9).

Le conditionnement fait ainsi partie intégrante du dossier d'AMM et reste un garant de la sécurité et de l'intégrité du médicament.

1.1.2. Conditionnement et iatrogénie médicamenteuse

Iatrogénie médicamenteuse : constat et quelques chiffres

Le Ministère des Solidarités et de la Santé définit la iatrogénie comme « l'ensemble des conséquences néfastes pour la santé, potentielles ou avérées, résultant de l'intervention médicale (erreurs de diagnostic, prévention ou prescription inadaptée, complications d'un acte thérapeutique) ou de recours aux soins ou de l'utilisation d'un produit de santé ».

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) désigne en 1969 la iatrogénie médicamenteuse comme « toute réponse néfaste et non recherchée à un médicament survenant à des doses utilisées chez l'homme à des fins de prophylaxie, de diagnostic et de traitement ».

Ce terme regroupe plusieurs notions qui sont définies ci-dessous.

L'OMS distingue deux types d'évènement indésirable médicamenteux :

Les évènements indésirables médicamenteux non évitables

Ils sont directement liés à la molécule, son ou ses effets thérapeutiques étant associés à un ou plusieurs effets autres que ceux recherchés, appelés effets secondaires. Ceux-ci peuvent être connus et sont alors explicités au niveau de la notice du médicament ; ou inconnus (jamais relevés dans les enquêtes de pharmacovigilance par exemple).

Les évènements indésirables médicamenteux évitables

Un évènement indésirable médicamenteux évitable se définit comme un évènement indésirable qui n'aurait pas eu lieu si les soins avaient été conformes à la prise en charge considérée comme satisfaisante au moment de sa survenue. Le caractère

évitable est apprécié à l'issue d'une évaluation précise de la situation clinique du patient et des conditions de prise en charge. Il résulte par exemple d'un mésusage du médicament (mauvaise posologie, inobservance ...) ou d'une erreur médicamenteuse qui est défini comme un écart par rapport à ce qu'aurait dû être la prise en charge thérapeutique du patient (10). D'après le comité de l'institut de médecine sur la qualité des soins en Amérique, 100 000 décès sont liés à des erreurs médicamenteuses chaque année (11). Des interactions avec d'autres molécules peuvent également survenir, ce risque étant d'autant plus élevé si le patient est polymédicamenté.

Un Evènement Indésirable Grave (EIG) se définit comme un évènement inattendu ou attendu au regard de l'état de santé et de la pathologie de la personne et dont les conséquences sont le décès, la mise en jeu du pronostic vital, la survenue probable d'un déficit fonctionnel permanent, y compris une anomalie ou une malformation congénitale (art. R. 1413-67 du décret n° 2016-1606 du 25 novembre 2016). L'Enquête Nationale sur les Evènements Indésirables graves associés aux Soins (ENEIS) a fourni en 2009 plusieurs chiffres : 57,2% des EIG répertoriées sont survenues au cours de l'hospitalisation et 40,7% de ces EIG sont considérés comme évitables, 32,9% des EIG liés aux soins sont dus à des médicaments (12). Plus de la moitié (51,2%) sont considérés comme évitables et 54,5% ont motivés une hospitalisation. Un EIG sur deux est une erreur médicamenteuse et la majorité concerne une erreur d'administration notamment liée aux interruptions de tâches (13).

Tous les médicaments peuvent être à l'origine d'une iatrogénie médicamenteuse. Néanmoins, certains sont plus à risques que d'autres (médicaments à marge thérapeutique étroite ou administrés chez des patients ayant un terrain physiopathologique particulier par exemple). Dans la population âgée, quatre grands groupes thérapeutiques sont incriminés (14). Il s'agit des médicaments cardiovasculaires, des psychotropes, des analgésiques et anti-inflammatoires et des anti-infectieux.

D'après une étude de Bates et al., les coûts annuels attribuables aux évènements indésirables médicamenteux pour un hôpital universitaire de 700 lits étaient de 5,6 millions de dollars et de 2,8 millions de dollars pour les évènements indésirables médicamenteux évitables (15). Plus récemment et plus généralement, des coûts annuels associés aux évènements indésirables médicamenteux de plus de 177 milliards de dollars américains ont été estimés (16).

Depuis 2005, l'ANSM gère avec le réseau des centres régionaux de pharmacovigilance le recueil et le traitement des signalements d'erreurs ou de risques d'erreurs en lien direct avec un médicament (étiquetage, conditionnement, dénomination ou autres informations qui lui sont relatives). La figure 1 représente le circuit général de ces signalements. L'ANSM évalue et analyse les signaux et met en place des mesures pour éviter que les erreurs ne se reproduisent.

Les événements indésirables liés aux médicaments surviennent chez 6.5% des patients hospitalisés et sont donc un problème majeur de santé publique (17). Ils entraînent une augmentation de la morbi-mortalité et des surcoûts financiers non négligeables. Le nombre de médicaments disponibles sur le marché augmentent. Les patients avec plusieurs comorbidités et sujets à être polymédiqués ont un risque plus élevé d'évènements indésirables médicamenteux (18). La lutte contre la iatrogénie médicamenteuse est ainsi devenue un des objectifs de la loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. Le décret du 12 novembre 2010 relatif à la lutte contre les évènements indésirables associés aux soins indique que la sécurisation et la gestion des risques liés à la prise en charge médicamenteuse s'intègre dans la gestion globale des risques associés aux soins.

Participation du conditionnement à la iatrogénie médicamenteuse

La sécurité médicamenteuse ne fait pas uniquement référence au médicament et à son usage clinique. D'autres paramètres sont à prendre en compte pour une meilleure qualité de prise en charge médicamenteuse.

Les conditionnements, primaire et secondaire, peuvent être source d'erreurs. Un lien de causalité est mis en évidence dans l'arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé. Il est mentionné, dans l'article 17, que « L'analyse a posteriori de l'erreur [médicamenteuse] permettra de la caractériser et de la qualifier par sa nature, son type, la gravité de ses conséquences cliniques pour le patient, l'étape de réalisation dans la chaîne de soins. L'erreur peut trouver sa source dans une mauvaise conception du médicament et de l'information qui lui est relative (confusion de dénomination, conditionnement inadapté, problème d'étiquetage ou de notice d'information, etc.) [...] ». Pour illustrer cet article, l'ANSM a déclaré en 2018 que 30%

des déclarations d'erreurs médicamenteuses reçues entre 2013 et 2017 sont en lien avec les étiquetages.

Depuis 1981, plus de 7500 conditionnements de médicaments ont été analysés en France (3). En 2020, encore beaucoup d'étiquetages minimisent la DCI et le dosage du médicament par défaut de lisibilité, au profit des marques et logos (19,20).



Figure 4 : exemple de conditionnement non conformes aux recommandations (20)

Des similitudes existent également entre différentes spécialités ou entre présentations d'un même laboratoire, ce qui peut induire des confusions parfois fatales pour le patient. (21)

Le conditionnement primaire n'est pas toujours en accord avec le conditionnement secondaire. C'est ce qui a été montré, par exemple, au Canada où un patient a pris une double dose de son traitement anti-allergique pendant plusieurs jours car il n'avait plus le conditionnement secondaire du médicament et les informations concernant la prise étaient uniquement placées sur celui-ci (22).

Les problèmes liés au conditionnement peuvent intervenir même en pédiatrie. Par exemples, les seringues graduées sont parfois inadaptées à des administrations en fonction du poids, les antitussifs sont parfois exempts de gobelets doseurs (23).

Ces constatations font prendre conscience de l'importance du conditionnement dans la prise en charge médicamenteuse du patient. C'est pourquoi l'ANSM préconise l'utilisation du conditionnement unitaire. Sur l'année 2017, près d'un tiers des nouveaux médicaments, comprimés ou gélules analysés sont en flacon-vrac. Le méthotrexate, un cytotoxique, était commercialisé en France depuis une vingtaine d'années uniquement en flacon-vrac. Une spécialité est enfin disponible en plaquettes depuis fin 2017 (24).

I.2. Le conditionnement unitaire

Pour mieux comprendre le contexte, quelques définitions et aspects réglementaires sont présentés.

I.2.1. Définitions et réglementation

D'après l'article R4235-48 du CSP, la dispensation est définie comme l'acte pharmaceutique associant à la délivrance, l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale et/ou de la demande du patient (qui peut concerner des produits de santé non prescrits), la PDAA et la mise à disposition des informations et des conseils nécessaires au bon usage du médicament. Cette définition donne une responsabilité entière au pharmacien sur l'intégralité de la dispensation.

La PDAA correspond à une mise en sachet ou pilulier des traitements prescrits en fonction de la prescription médicale (30). La Direction Générale de l'Offre de Soins (DHOS) complète sa définition en postulant que « cette opération inclut la division des préparations multidoses et leur reconditionnement sous forme unitaires, ainsi que l'étiquetage. »

Pour renforcer la qualité de prise en charge médicamenteuse, la dispensation nominative se développe dans les établissements de santé depuis le contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations prévus à l'article L. 162-22-7 du Code de la Sécurité sociale et décrit dans le décret n° 2005-1023 du 24 août 2005. Il est recommandé que les traitements médicamenteux soient préparés à l'avance à la pharmacie puis distribués dans les services de soins en doses unitaires par patient pour une administration correspondant à une période prédéterminée (journalière, hebdomadaire, etc.) (25). Cette pratique permet de sécuriser et d'améliorer la traçabilité du circuit du médicament. Elle est au cœur d'une règle connue depuis plusieurs années : la règle des 5B (« administrer au Bon patient, le Bon médicament, à la Bonne dose, sur la Bonne voie, au Bon moment ») (26). Dans une étude publiée en 2010, la mise en œuvre de la DDN a permis de diminuer le niveau de iatrogénie médicamenteuse même si ce risque n'est pas nul (27). La dispensation à délivrance nominative favorise également la réduction des coûts et améliore la confiance des patients dans le système de soins.

L'Europe a peiné à étendre ce mode de dispensation. L'European Association of Hospital Pharmacists (EAHP) estime en 2010 que la DDN est développée en moyenne à 23,4% au niveau européen avec en tête les Pays-Bas (50%), le Portugal (50%), et l'Espagne (48,7%) et qu'elle serait automatisée dans 2,4% des cas (28). Par comparaison d'après une étude de 2005 de l'American Society of Health-System Pharmacists (ASHP), 83,1% des établissements de santé américains dispensent en dose unitaire 75% des formes orales et en 2008, 10,2% des établissements de santé américains sont équipés d'un automate de DDN (29).

Le conditionnement unitaire permet ainsi l'individualisation des doses. Comme expliqué ci-dessus, Il est devenu indispensable face au développement de la dispensation nominative (1). La présentation unitaire des spécialités pharmaceutiques était déjà recommandée par la circulaire n°666 du 30 janvier 1986 relative à la mise en application des pratiques de bonne dispensation des médicaments en milieu hospitalier. Au niveau international, la Food and Drug Administration (FDA) a publié dès 1984 les mentions légales à faire figurer sur les doses unitaires. Le conditionnement unitaire est surtout connu avec l'arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé. Celui-ci stipule une obligation d'identification des doses jusqu'à l'administration du patient.

Pour autant, cette présentation ne fait pas partie des critères d'obtention du dossier d'AMM pour l'industriel. Cette problématique est réellement perçue comme un combat avec les industries pharmaceutiques (31). Une PDU est alors nécessaire. Chaque dose unitaire comprend tous les éléments d'identification et de traçabilité cités dans la partie 1. Pour autant, il n'existe pas, à ce jour, de réglementation concernant cette pratique laissant les pharmacies la développer de façon « anarchique ». En effet, la mise en œuvre d'une PDAA ou d'une PDU, tant au sein d'une PUI qu'en officine, nécessite une adaptation des moyens et le transfert de savoir-faire opérationnels au plan pharmaceutique (32), et le préambule des Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalières (BPPH) de 2007 stipule qu'elles « ne s'appliquent pas au déconditionnement/reconditionnement des spécialités pharmaceutiques ». Un cahier des charges des bonnes pratiques relatives au conditionnement unitaire des spécialités pharmaceutiques en particulier aux établissements de santé est tout de même disponible depuis juillet 2007 (1).

1.2.2. Le reconditionnement unitaire

Le reconditionnement est défini par le CUAP comme étant une « opération consistant à remettre dans un nouveau conditionnement primaire une spécialité déconditionnée ».

Reconditionner une spécialité médicamenteuse sous forme unitaire consiste à identifier chaque dose une à une. Cela concerne les médicaments présentés :

- sous forme vrac (*pyridostigmine/Mestinon®*; *pitolisant/Wakix®* (fig.5) par exemple) ;
- sous blisters non unitaires (*métopimazine/Vogalène Lyoc®*; *lévomépromazine/Nozinan®*, *naftidrofuryl/Praxilène®* par exemple).



Figure 5 : Conditionnement en vrac de la spécialité Wakix®, disponible sur : <https://www.empr.com/home/news/wakix-pitolisant-approved-cataplexy-with-narcolepsy/>

Le principe de cette méthode consiste tout d'abord à enlever le produit pharmaceutique de son conditionnement industriel (conditionnement primaire). Il s'agit du déconditionnement. Celui-ci peut se réaliser manuellement ou de façon semi-automatique (fig.6, fig.7).



Figure 6 : Déblistéreuse manuelle - PresOut Manual Wide®, disponible sur : <https://www.admcontrole.fr/deblistereuse/>



Figure 7 : Déblistéreuse semi-automatique - PressOut Semi-Auto®, disponible sur : <https://www.admcontrole.fr/deblistereuse/>

Nous nous intéresserons ici qu'aux formes orales sèches. Certaines d'entre-elles ne peuvent être déconditionnées. Le CUAP en a établi une liste :

« Le déconditionnement ne peut s'appliquer :

- aux spécialités soumises à la réglementation des stupéfiants ;
- aux spécialités présentant un risque élevé de contamination croisée (notamment les bêta-lactamines qui font l'objet d'une production industrielle sur des chaînes dédiées) ;
- aux formes présentant des conditions de conservation incompatibles avec le mode de production automatisée : certains comprimés oro-dispersibles, capsules molles ;
- aux médicaments sensibles aux conditions hygrométriques et à la chaleur ;
- aux spécialités comportant dans leur RCP des précautions particulières destinées à éviter tout risque pour le personnel manipulant (anticancéreux, antiviraux, immunomodulateurs) »

En fonction des besoins, chaque unité déconditionnée peut être découpée (en demi ou en quart).

Pour reconditionner les doses déconditionnées, plusieurs méthodes existent, qu'elles soient manuelles, semi-automatiques ou automatiques.

En manuelle, la technique consiste à insérer les différentes doses dans les compartiments d'une plaque prévue à cet effet et d'y sceller une étiquette avec toutes les mentions obligatoires pour chaque unité. Nous pouvons citer par exemple le système Médi-Dose® de PERO'S (fig.8).



Figure 8 : Système Médi-Dose® de PERO'S, disponible sur : <https://peros-reconditionnement.fr/medi-dose/>

Pour le reconditionnement unitaire automatisé, plusieurs automates sont disponibles. Il existe la technique Euraf (France) avec l'automate Autoprint II[®], la technique ADMC (Espagne) avec l'automate Multiblist[®] ou encore la technique Pentapack (Belgique) avec l'automate HP 500[®].

La figure 9 représente la technique Euraf avec l'automate Autoprint II[®]. Elle consiste à mettre sous sachets les doses préalablement placées manuellement dans les alvéoles du plateau ou dans un bol distributeur qui les place lui-même.



Figure 9 : Technique Euraf avec l'automate Autoprint II[®], disponible sur : <http://www.euraf.fr>

Le reconditionnement unitaire est intéressant lorsque le nombre de lit est faible et que la majorité des médicaments délivrés en DDN sont des formes orales sèches.

Le fonctionnement de l'automate mobilise un agent et le remplissage des sachets est le plus souvent manuel (parfois semi-automatique).

Le déconditionnement des doses est obligatoire ce qui pose le problème d'un risque potentiel d'erreur ainsi que la question de la stabilité du médicament déconditionné.

1.2.3. Le surconditionnement unitaire

Surconditionner une spécialité consiste à éditer et coller une étiquette directement sur la plaquette comportant toutes les informations nécessaires à son identification.

Le surconditionnement unitaire est réalisé avec un logiciel web de manière à obtenir des feuilles adhésives étiquetées (surétiquettes). Les plaquettes sont collées sur cette planche et l'agent responsable de la production coupe les feuilles adhésives sur une plaque de découpe. Chaque comprimé ou gélule est identifiable grâce à un nouveau numéro de lot (numéro de registre). Un des logiciels qui sera utilisé dans notre étude est Eticonform® (fig.10).



Figure 10 : Principe du surconditionnement unitaire via le logiciel Eticonform®, disponible sur : <http://www.eticonform.com/content/6-presentation-eticonform>

Cette technique ne nécessite pas de déconditionnement préalable et cela constitue un des avantages de cette méthode. De plus, mis à part les coûts des consommables (étiquettes, logiciel), la production de doses unitaires par surconditionnement est assez rapide et ne nécessite pas de matériel ni d'automates encombrant et coûteux.

Toutefois, elle ne concerne que les spécialités pharmaceutiques présentées sous blisters, ce qui limite son utilisation.

Comme les mentions obligatoires sont éditées sur la nouvelle étiquette et doivent rentrer dans la place dédiée au dos de chaque unité blistériée, il peut parfois y avoir un manque d'information (mentions facultatives comme le mode d'administration) (33).

Le conditionnement unitaire doit donc être encadré par un système qualité mis en place par le pharmacien. Comme toutes activités pharmaceutiques, la création de procédures et de modes opératoires ainsi qu'une traçabilité des productions réalisées sont obligatoires. Le suivi est également indispensable pour une amélioration en continu du processus (34).

Le circuit du médicament passe par tout un panel d'étapes (prescription, dispensation, délivrance, administration par exemple) avec chacune leurs risques.

Dans le cadre de la dispensation à délivrance nominative, la production de doses unitaires au sein des PUI apparaît comme importante. Cependant, l'absence de réglementation de cette pratique fait apparaître ce domaine pharmaceutique comme fragile malgré les avantages non indéniables qu'il peut apporter au système de santé.

La suite de cette thèse va donc être axée sur une étude réalisée au sein d'un établissement psychiatrique où la production de doses unitaires est pratiquée depuis plus de 17 ans. Après une description du lieu de l'étude et de ses activités, ce travail va recenser les données concernant les risques et les non-conformités liées à ces méthodes de production. Ces données vont être analysées et discutées.

L'objectif de cette thèse est d'évaluer, de quantifier et d'analyser sur une large période les différentes Non-Conformités (NC) inhérentes à la production de doses unitaires à l'Etablissement Public de Santé Mentale de la Somme en fonction de leur gravité et de leur fréquence. Secondairement, nous comparerons les deux techniques de production de doses unitaires utilisées et nous verrons si des solutions sont à apporter pour diminuer les risques.

II. Matériels et méthodes

II.1. EPSM de la Somme

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique menée au sein de l'EPSM de la Somme (anciennement Centre Hospitalier Philippe Pinel) qui compte, en 2020, 268 lits et 140 places.

II.2. La PUI

II.2.1. Généralités

L'équipe pharmaceutique de la PUI est composée de 2 pharmaciens et de 7 préparateurs en pharmacie hospitalière (PPH).

En plus des activités pérennes des pharmacies (entre autres la commande des médicaments et des dispositifs médicaux, la réception avec le procédé récent de sérialisation), la PUI de l'EPSM de la Somme entreprend la gestion des stupéfiants, notamment de méthadone, servant en majorité à la dispensation pour un Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA) situé à Amiens.

Concernant les dispensations, chaque unité de soins se voit délivrer une armoire de médicaments pour leurs patients de manière hebdomadaire ou bimensuelle. Le service d'accueil des urgences fait exception à la règle avec une dispensation journalière au vu des durées moyennes de séjour faibles des patients dans ce service. Ces armoires sont préparées dans le service de pharmacie et les dispensations se font nominativement. Chaque compartiment de tiroirs correspond à un patient, et les thérapeutiques sont dispensées sous forme unitaire en respectant la prescription médicale.

II.2.2. Les activités de préparatoire

Les techniques de conditionnement unitaire relèvent des activités du préparatoire situées dans une zone propre spécifique mise à disposition. Elle est disposée selon l'ordre logique des opérations de préparations effectuées et selon les niveaux de propreté requise. Chaque poste de travail dispose d'une surface suffisante et est organisé pour éviter les erreurs et les contaminations croisées. L'agent rentrant dans

cette zone respecte les règles d'hygiène prédéfinies dans les procédures : sur-blouse, charlotte, sur-chaussures, lavage de main conforme.

Chaque production est décidée à l'avance par le PPH référent de la zone technique de la PUI. Il réalise la planification des campagnes de production de conditionnement unitaire une fois par mois.

Anciennement, depuis 2003, il n'existait que le reconditionnement unitaire avec la préparation manuelle des doses avec le système Médi-Dose de PERO's. En 2007, cette méthode a évolué avec l'acquisition de la conditionneuse Autoprint MPI® – Euraf associé à un distributeur automatique MDD. Puis, en 2012, les méthodes production de doses unitaires se sont élargies avec l'apparition du surconditionnement unitaire avec le logiciel Eticonform®.

A ce jour, 346 spécialités (comprimés et gélules) sont référencées à l'EPSM de la Somme. La production de doses unitaires concerne 85 spécialités (24,57%).

Lors des productions, la zone de conditionnement unitaire est préalablement préparée : un vide de ligne est réalisé comme exigé par la réglementation en vigueur lors d'opération incluant un changement de lot (35) et la paillasse est nettoyée selon la procédure interne.

Les processus et principes généraux des deux méthodes sont décrites en annexe. Ci-dessous sont représentées sous forme de photographies les différentes étapes du reconditionnement et du surconditionnement unitaire (fig.11 à fig.16).

Nous avons pris pour exemple du reconditionnement unitaire via la technique Euraf la spécialité Tetmodis® (*tétrabénazine*) conditionnée industriellement en vrac.



Figure 11 : Flacon de Tetmodis® avec répartition des comprimés en vrac

Nous avons illustré la mise sous sachet avec deux méthodes différentes (fig. 12).



Figure 12 : mise en place manuelle des comprimés dans les alvéoles de l'automate (à gauche) et déversement automatique des comprimés (à droite)

Chaque comprimé est ensuite placé automatiquement dans des alvéoles vertes puisque la tétrabénazine est sur liste II. Les médicaments sur liste I sont reconditionnés dans des alvéoles rouges, ceux non listés dans des alvéoles blanches.



Figure 13 : sortie des sachets comportant chacun un comprimé de Tetmodis®



Figure 14 : vue recto et verso des sachets unidoses

A la fin, nous obtenons chaque unité reconditionnée avec toutes les mentions obligatoires sur l'étiquetage.

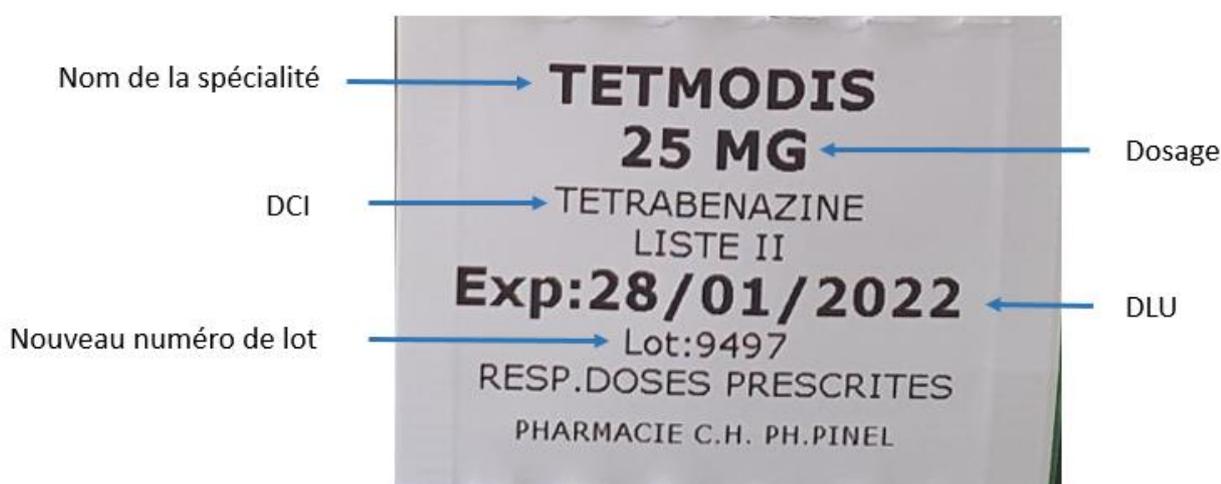


Figure 15 : Nouvel étiquetage de Tetmodis® après reconditionnement

Lorsqu'un lot reconditionné est considéré comme conforme après les trois contrôles, 2 unités sont gardées et placées dans une échantillothèque.

Pour le surconditionnement unitaire, nous avons pris pour exemple la spécialité Théralène® comprimé (*alimémazine*). Chaque plaquette industrielle en contient 25. Nous observons bien ici que l'étiquetage n'est pas conforme à celui de doses unitaires. Lors du réétiquetage, le PPH édite une feuille adhésive grâce au logiciel Eticonform®

puis il colle la plaquette industrielle sur celle-ci en respectant bien le sens pour que chaque case imprimée corresponde à une dose. Il n'a plus qu'à découper la feuille et la plaquette de Théralène® est surconditionnée en doses unitaires.

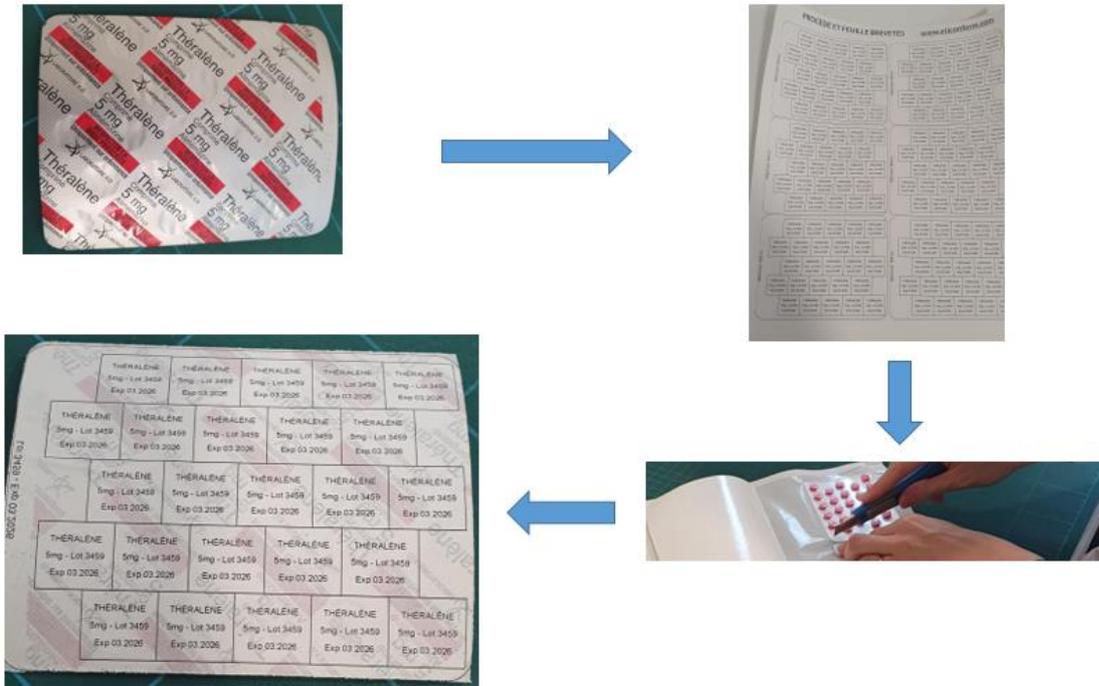


Figure 16 : présentation simplifiée du surconditionnement unitaire

Le conditionnement unitaire est contrôlé par deux PPH distincts du PPH effectuant l'opération ainsi que par un pharmacien ou un interne en pharmacie.

La production de doses unitaires se fait sans interruption de tâches.

II.3. Recueil des informations et explication des données et critères choisis

L'extraction des données a été réalisée à partir des registres de traçabilité de reconditionnement unitaire et de surconditionnement unitaire et concerne respectivement 13 années (2007 à avril 2020) et 8 années (mai 2012 à avril 2020) de production. La période de reconditionnement manuel a été volontairement exclus.

Pour chaque lot, ont été recueillis :

- la date ;
- le nom de la spécialité et son dosage ;
- la quantité initiale à reconditionner ou surconditionner ;

- le nombre de doses produites ;
- la présence et la description des non-conformités (NC) ;
- le type de NC ;
- la conformité finale du lot.

Nous avons choisi de classer les erreurs retrouvées en trois catégories : mineures, majeures et critiques (*tab.I*). Chaque NC a été désignée comme appartenant à une catégorie en fonction de la gravité d'événement indésirable qu'il peut engendrer (*tab.II*). Une NC critique peut avoir une conséquence directe sur la santé du patient.

Gravité	Définition
Mineure	Conséquences mineures sans préjudice sur la qualité de la production
Majeure	Conséquences possibles sur la qualité et la traçabilité du produit fini
Critique	Conséquences possibles sur la prise en charge médicamenteuse du patient

Tableau I : Echelle de gravité utilisée dans l'étude

	NC mineure	NC majeure	NC critique
Reconditionnement unitaire	Comprimé entier cassé, salissure Taille des comprimés coupés en ½ ou ¼ non homogène Alvéole vide Mauvaise couleur de liste Contrôles impossibles (manque d'effectifs) Autres (tests, oubli de boîtes...) Non déterminée	Alvéole détériorée Défaut de soudure Mauvais numéro de lot ou DLU Oubli des comprimés de l'échantillothèque	Mauvais dosage Alvéole avec plus d'une unité Impression décalée ou illisible
Surconditionnement unitaire	Non déterminée Autres (perte comprimé)	Blister percé Mauvaise orientation des plaquettes Mauvais numéro d'ordre Mauvais numéro de lot ou DLU	Mauvais dosage Impression décalée ou illisible

Tableau II : Répartition des NC

Le terme « non-déterminée » désigne une NC dont la nature n'a pas été explicitée dans les registres. Nous l'avons catégorisé comme une NC mineure.

Après les 3 contrôles, le lot est désigné conforme ou non conforme auquel cas il fera partie des rejets.

De nombreux indicateurs ont été analysés et sont détaillés par la suite comme le nombre de lots annuels, la fréquence de NC, l'étape de détection des NC.

Pour éviter au mieux des biais d'évaluation puisque les deux techniques n'ont pas été étudiées aux mêmes dates, le calcul du pourcentage de NC du reconditionnement unitaire a été partagé en deux parties distinctes :

- de 2007 à 2011 correspondant à la période de reconditionnement unitaire seul (période 1) ;
- de 2012 à 2020 correspondant à la période de reconditionnement unitaire après la mise en place du SU (période 2).

II.4. Evaluation statistique des données

Les taux d'incidence de NC et de rejet des préparations ainsi que le taux de NC critiques ont été analysés en utilisant le test de Chi². Pour les tests statistiques, le seuil de signification a été fixé à $p < 0.05$.

III. Résultats

III.1. Résultats généraux

Le reconditionnement unitaire a été étudié sur une période de 154 mois, soit 5 911 lots reconditionnés (3593 pour la période 1 et 2318 pour la période 2). Le surconditionnement unitaire a quant à lui été étudié sur une période de 95,5 mois, soit 2 875 lots surconditionnés. Au total, 8 676 lots ont été produits soit 4 062 720 unités produites (2 339 190 reconditionnées et 1 692 610 surconditionnées).

Une analyse de l'évolution du nombre d'unités fabriquées montre un pic maximal en 2010 avec 459 883 unités reconditionnées et une baisse assez importante à partir de 2011. Il a été reconditionné 65 607 unités en 2012, soit 7,1 fois moins qu'en 2010. Concernant le surconditionnement unitaire, le nombre de lots produits apparaît progressif avec une valeur maximale à 360 932 unités en 2018 (fig. 17).

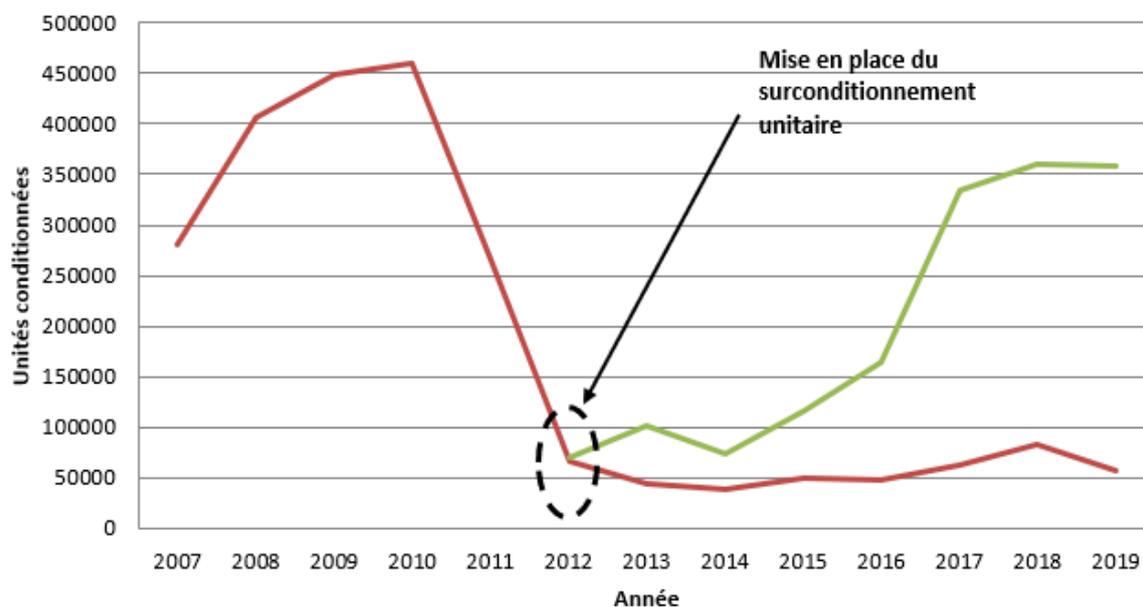


Figure 17 : Evolution du nombre d'unités reconditionnées (rouge) et surconditionnées (vert) au cours des années

Les médicaments reconditionnés et surconditionnés tout au long de l'étude sont représentés en annexe 5 et 6.

Au total, 343 spécialités différentes ont été reconditionnées et 177 ont été surconditionnées.

Les spécialités les plus produites en doses unitaires par chaque technique sont décrites dans les tableaux III et IV.

Spécialités reconditionnées	Nombre de lots
Mestinon 60mg	158
Nozinan 100mg 1/2cp	116
Tercian 100mg 1/2cp	107
Rivotril 2mg 1/2cp	102
Seresta 50mg 1/2cp	101

Tableau III : Spécialités les plus reconditionnées de 2007 à 2020

Spécialités surconditionnées	Nombre de lots
Nozinan 100mg	85
TégrétoLP 400mg	82
Sulfarlem S 25mg	79
Urbanyl 10mg	77
Théralène 5mg	75
TégrétoLP 200mg	75
Nozinan 25mg	75

Tableau IV : Spécialités les plus surconditionnées de 2012 à 2020

III.2. Les non-conformités

Au total, 784 lots de reconditionnement unitaire et 103 lots de surconditionnement unitaire ont été concernés par au moins une NC sur l'ensemble du recueil soit des taux respectifs de 13,26% et 3,58%. Pour la période 1, nous obtenons un taux de NC de 17,90% contre 6,08% à la période 2.

En comparant les taux de NC du reconditionnement unitaire et du surconditionnement unitaire à la période 2, nous obtenons un taux significativement plus élevé pour le RU ($p < 0,001$) (1,19% contre 6,08%).

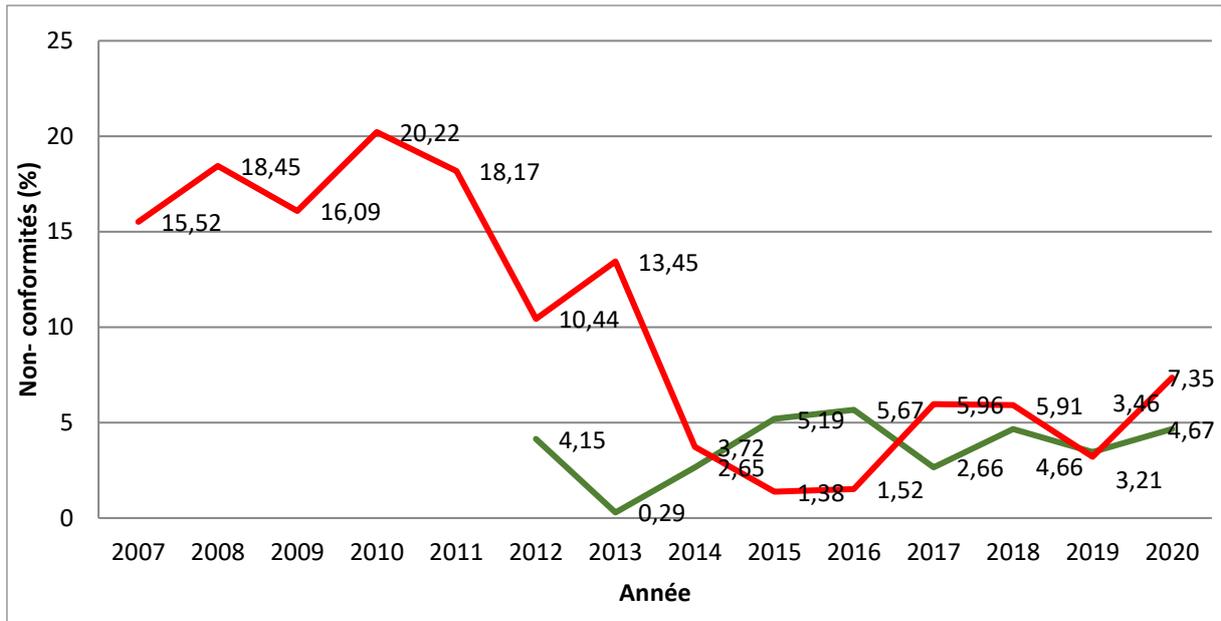


Figure 18 : Evolution du pourcentage de non-conformités du reconditionnement unitaire (rouge) et du surconditionnement unitaire (vert) entre 2007 et 2020.

La nature de ces erreurs a été répertoriée et ces erreurs ont été classées (fig.19, fig.20, fig.21 et tab.V).

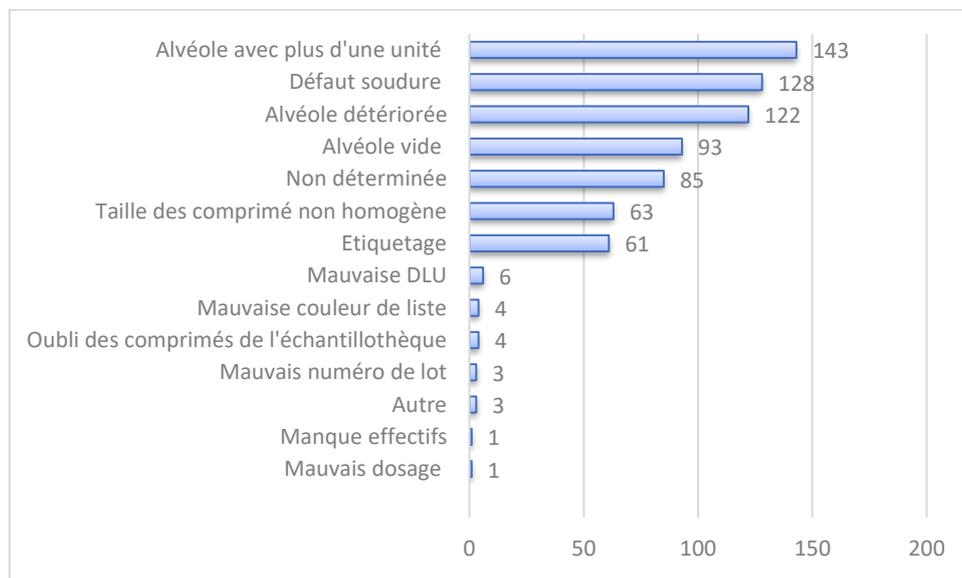


Figure 19 : Liste des NC du reconditionnement unitaire sur le total du recueil

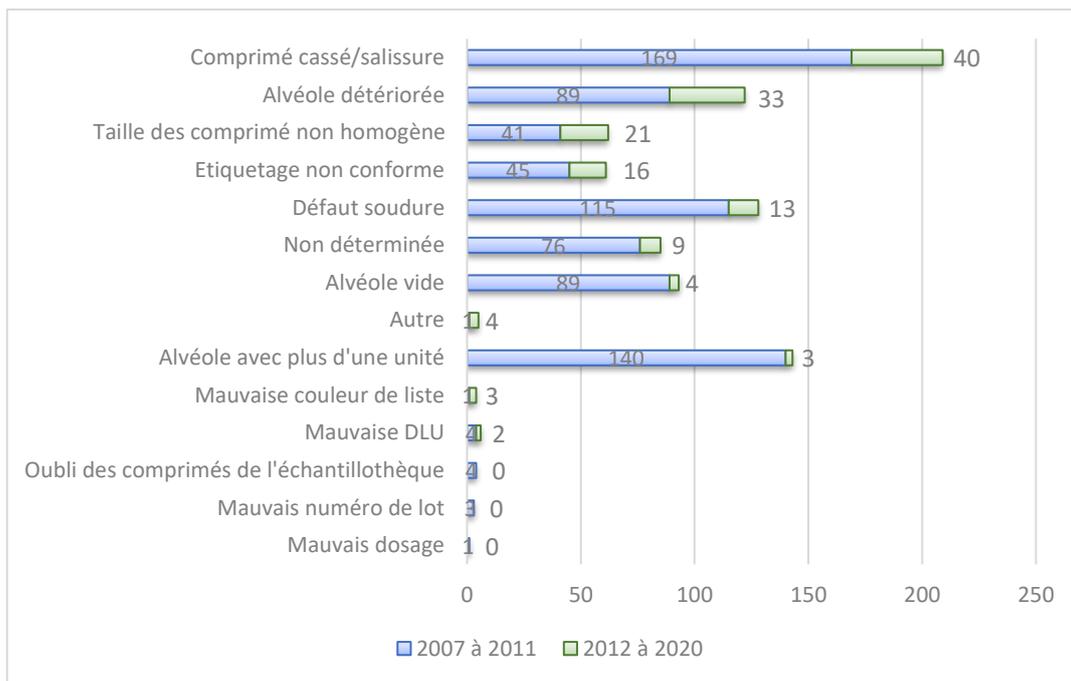


Figure 20 : Liste des NC de la période 1 (bleu) et de la période 2 (rouge)

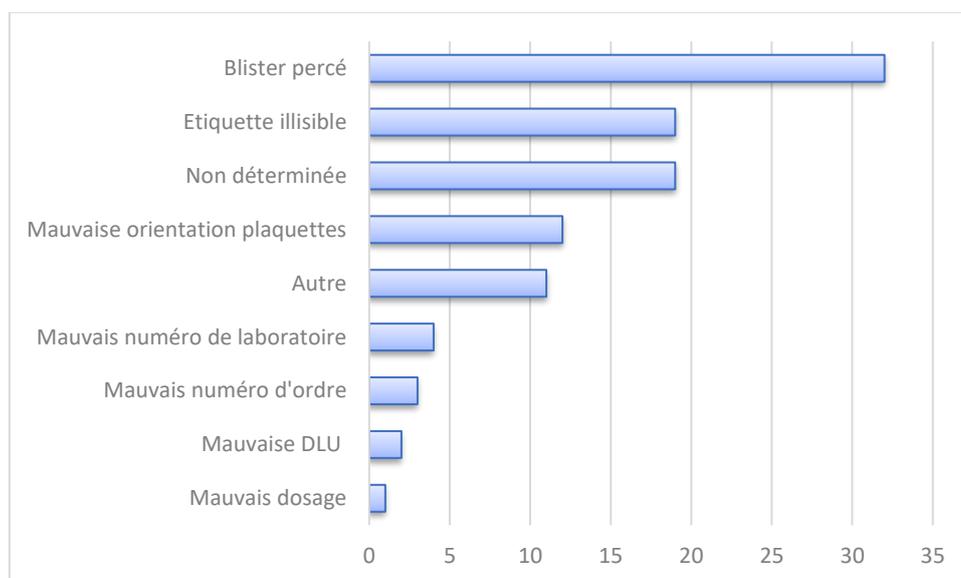


Figure 21 : Liste des NC du surconditionnement unitaire

	NC mineures	NC majeures	NC critiques
Reconditionnement unitaire	49%	29%	22%
Surconditionnement unitaire	41%	40%	19%

Tableau V : Classification des NC sur le total du recueil

La première cause d'erreur des deux méthodes de production unitaire était la présence d'un comprimé cassé ou d'une salissure (reconditionnement unitaire) et la détérioration d'un blister (surconditionnement unitaire), soit respectivement 22,49% et 31,07% des NC totales.

Les spécialités les plus rencontrées lors des NC sont représentées dans les tableaux VI et VII.

Spécialités	Nombre de NC
Sulfarlem S25mg	31
Lepticur 10mg	24
Nozinan 100mg 1/2cp	20
Artane 2mg	20
Rivotril 2mg 1/2cp	19

Tableau VI: Spécialités ayant donnés le plus de NC au reconditionnement unitaire

Spécialités	Nombre de NC
Nozinan 100mg	11
Théralène 5mg	8
Nozinan 25mg	6
Neuleptil 10mg	6
Sulfarlem S25mg	6

Tableau VII : Spécialités ayant donnés le plus de NC au surconditionnement unitaire

Ont été considérées comme critiques 205 NC de reconditionnement unitaire et 20 NC de surconditionnement unitaire soit des taux respectifs de 3,47% et 0,70% sur le total du recueil. Le nombre de NC critiques est significativement plus élevé pour le reconditionnement unitaire ($p < 0,001$).

Le taux de NC critiques du reconditionnement unitaire à la période 2, nous obtenons un taux de 0,82%. Le nombre de NC critiques du reconditionnement unitaire n'est cette fois pas significativement différent de celui du surconditionnement unitaire ($p > 0,5$).

La détection de ces NC est représentée dans les figures 22 et 23.

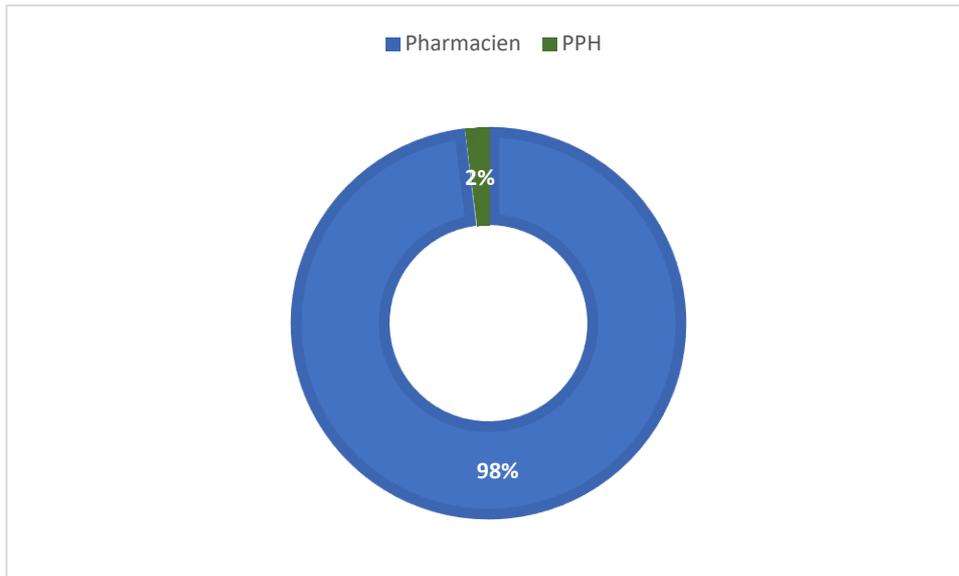


Figure 22 : Agents ayant intercepté les NC du reconditionnement unitaire

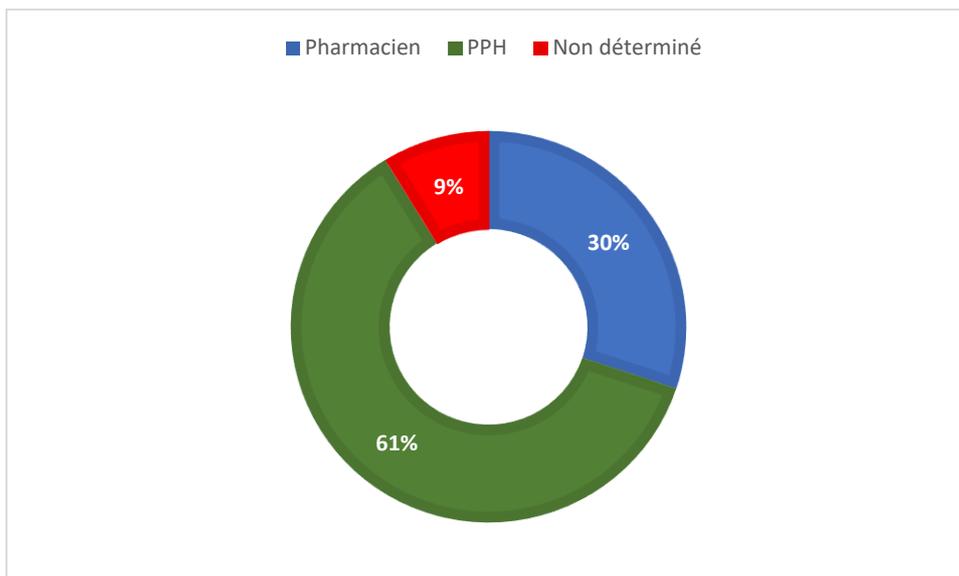


Figure 23 : Agents ayant intercepté les NC du surconditionnement unitaire

III.3. Les lots rejetés

Au total, 54 lots reconditionnements unitaires et 7 lots de surconditionnements unitaires ont été rejetés pour cause de NC majeures ou critiques qui concernaient le lot entier ou un nombre d'unités non conformes non acceptable, soit des taux respectifs de 0,91% et 0,24% sur le total des lots produits pour chaque méthode. Ce taux est significativement plus élevé pour le RU ($p < 0,001$).

A la période 2, nous obtenons un taux de rejet de reconditionnement unitaire de 0,78%, également significativement plus élevé ($p < 0,001$).

La quasi-totalité des NC interceptées de lots reconditionnés et surconditionnés ont été interceptées avant la libération des lots, respectivement 99,87% et 99,03%. Un lot reconditionné (0,13%) et un lot surconditionné (0,97%) non conformes sont passés au travers des trois contrôles. Pour ces deux cas, il s'agissait d'erreurs critiques d'étiquetage avec un dosage imprimé différent de la spécialité reconditionnée ou surconditionnée. Ces deux incidents se sont produits en juin 2011 et en avril 2020 (et concernaient respectivement la loxapine 25 mg comprimé étiquetée à 50 mg et l'anétholtrithione S 25 mg comprimé étiquetée à 12,5 mg).

IV. Discussion

Nous avons choisi de classer les erreurs retrouvées en 3 catégories : mineures, majeures et critiques, à l'image de la méthodologie de la HAS. Les NC critiques peuvent nuire à une bonne prise en charge médicamenteuse d'un ou plusieurs patients. Une NC qualifiée de majeure peut avoir un rapport avec la traçabilité du produit notamment dans les rappels ou retraits de lots. Dans ce cas, il s'agit en général d'une erreur concernant la DLU ou le numéro de lot de la spécialité avant reconditionnement qui auraient été mal retranscrits sur le registre de traçabilité. Elle peut également avoir des conséquences sur la qualité du produit fini comme dans le cas d'un blister percé pendant la production de doses surconditionnées. Une NC mineure n'amène pas de problèmes au niveau de la traçabilité du médicament. Il s'agit par exemple de la présence d'un petit éclat de comprimé dans l'alvéole. Les comprimés étant manipulés manuellement puis par l'automate, ceux-ci peuvent en effet s'effriter. Une mauvaise couleur de liste peut également être une NC mineure.

Analyse des NC du reconditionnement unitaire

En analysant les taux de NC interceptées dans l'étude, nous observons que plus d'un lot sur dix reconditionné présente au moins une NC, toutes natures confondues. Nous avons obtenu 205 NC critiques en 13 ans. Le taux de NC critiques sur le total des productions est ainsi de 3,47%. Parmi ces lots ayant au moins une NC critique, 143 présentaient plus d'une unité dans l'alvéole, 61 possédaient un étiquetage non conforme (décalage d'impression, étiquetage illisible par exemples) et un lot était étiqueté avec un dosage différent de la spécialité à reconditionner. Seul ce dernier a traversé toutes les étapes de contrôles pharmaceutiques et a été jugé conforme au lieu d'être rejeté. Les contrôles ont alors pu mettre en évidence 99,51% des erreurs critiques observées dans l'étude. La présence de plus d'une unité dans l'alvéole ainsi qu'un étiquetage non conforme peuvent provoquer un risque lors de la prise en charge médicamenteuse du patient. Ces NC possèdent un fort caractère évitable de par la mise en place de contrôles, aucune de ces erreurs n'ayant été finalement validées par erreur. Concernant le lot avec un dosage différent, ce n'est seulement qu'aux contrôles pharmaceutiques qu'il pourrait être intercepté. Suite à cette NC critique, le reconditionnement unitaire a été suspendu six mois, temps nécessaire pour poser une réflexion quant à l'évitement futur de ce risque d'erreur, ainsi qu'à la mise en place du

surconditionnement unitaire. Cet arrêt temporaire explique la forte baisse de production de reconditionnement unitaire en 2011. Nous remarquons également la diminution d'un facteur 3 du taux de NC de cette méthode entre les périodes 1 et 2 (17,90% contre 6,08%). Nous observons également dix fois moins de NC critiques lors de cette période 2, et aucun lot étiqueté au mauvais dosage. Il semblerait qu'en réduisant la cadence de travail (450 000 doses produites en 2010 contre 75 000 doses produites en 2012) et en sensibilisant l'équipe, nous avons réussi à diminuer le risque.

Analyse des NC du surconditionnement unitaire

Concernant le surconditionnement unitaire, la fréquence de NC est plus faible avec une NC tous les 30 lots, toute nature confondue également. La différence de fréquence de NC par rapport au reconditionnement unitaire peut s'expliquer par la méthode de production. Le processus de surconditionnement unitaire étant dénué d'une étape, il semble logique que le risque d'apparition d'une erreur au niveau de la production soit minime par rapport au reconditionnement unitaire. La quasi-totalité des NC du surconditionnement unitaire sont qualifiées de mineures et de majeures (99,03%). Vingt NC critiques ont eu lieu en 8 ans. Le taux de NC critiques sur le total des productions est ainsi de 0,70%. Parmi ces lots comportant au moins une NC critique, 19 comportaient une étiquette illisible et un lot était étiqueté avec le mauvais dosage. Tout comme le reconditionnement unitaire, seul ce dernier a traversé toutes les étapes de contrôles pharmaceutiques et a été jugé conforme au lieu d'être rejeté. Les contrôles ont alors pu mettre en évidence 95% des erreurs critiques observées. Le lot étiqueté avec le mauvais dosage a également une faible fréquence d'apparition soit tous les 3333 lots.

Nous allons détailler ces deux erreurs critiques des deux méthodes utilisées dans notre étude. Concernant la loxapine, le lot reconditionné avait déjà été placé dans les postes de cueillette servant pour la préparation des doses à administrer mais aucune unité n'avait été délivrée dans les services de soins. Pour la deuxième, concernant l'anétholtrithione, plus de 1000 unités du lot surconditionné sur les 2500 initiales ont été dispensées dans les services de soins. L'erreur a été interceptée lors d'un contrôle aléatoire d'armoire mobile. Une alerte a été envoyée dans les services de soins pour récupérer les doses qui n'avaient pas encore été administrées. Aucun évènement indésirable n'a été déclaré mais le risque de iatrogénie reste présent. Ces deux NC critiques ont été étudiées lors de Comité de Retour d'Expérience et des mesures

correctrices ont été mises en place comme l'ajout d'informations à renseigner dans les registres de traçabilité, par exemple la date exacte du dernier contrôle de la préparation. Aussi, le nombre total de contrôles est passé de deux à trois après l'erreur critique de 2011.

Dans notre étude, nous avons mis en évidence un taux de NC significativement plus élevé pour le reconditionnement unitaire à la période 2 (2012 à 2020). En analysant les données de plus près, il s'avère que les années 2012 et 2013 étaient particulièrement différentes des autres pour cette méthode (11,95% de NC en moyenne pour ces deux années). En supprimant ces deux années dans nos calculs, nous obtenons un taux de NC moyen pour le reconditionnement unitaire de 4,19% contre 4,10% pour le surconditionnement unitaire. De ce fait, la différence n'est plus significative ($p > 0,5$). En supprimant les deux années charnières qui ont permis de mettre en place le surconditionnement unitaire et en diminuant la cadence de production de lots reconditionnés, nous pouvons voir que dans notre étude les deux méthodes se valent en termes de nombre de NC. De plus, nous avons vu que de 2012 à 2020, le nombre de NC critiques n'est pas significativement différent entre les deux méthodes.

Très peu d'études analysent ces méthodes, notamment leurs risques. Dans une étude de 2016, le surconditionnement unitaire est désigné comme la technique la plus rapide après comparaison avec le système Euraf et Médi-Dose® (36). Un an après, C. Levenbruck et al. ont comparé sur 6 mois les deux la technique Euraf et Eticonform® en analysant les non-conformités (37). Aucune erreur n'a été interceptée par la technique du surconditionnement unitaire ; des erreurs d'étiquetage et des pertes de comprimés par broyage (0,2%) ont été enregistré pour le reconditionnement unitaire. Après avoir cherché à optimiser le mode de gestion du reconditionnement unitaire, le service de pharmacie hospitalière de l'hôpital Legouest à Metz a décidé en 2014 d'utiliser en priorité le sur-étiquetage et de ne privilégier le reconditionnement manuel des doses qu'à des cas particuliers (fractions de comprimés et les très petits comprimés) (38).

Le SU semble être la méthode la plus simple et la plus sûre, en particulier en gardant la qualité intrinsèque d'un conditionnement industriel. Mais, le reconditionnement unitaire est indispensable pour les spécialités conditionnées en vrac et pour celles qui ne sont pas présentes dans la base de données Eticonform® et les risques de cette

méthode peuvent être maîtrisés par une amélioration continue de nos pratiques, comme vu précédemment.

A presque 35 ans après la première diffusion du « Cahier des charges techniques sur la présentation unitaire des médicaments destinés aux établissements hospitaliers », il apparaît que l'impact de ces recommandations reste encore méconnu. De plus, notre étude montre un taux faible de NC critique pouvant avoir un impact sur la santé du patient, mais, à ce jour, peu de recul n'est retrouvé pour discuter et comparer les risques de cette pratique pharmaceutique. Comme évoqué précédemment, la rapidité d'utilisation du sur-étiquetage s'explique en partie par l'absence de déconditionnement ou déblistérage. Le déconditionnement des médicaments est réalisé en France depuis plusieurs années déjà que ce soit en officine (sans cadre scientifique particulier) et dans les établissements de santé par les infirmiers ou toute personne chargée de l'aide aux actes de la vie courante (7). Le déconditionnement pose un réel problème alors que le reconditionnement se développe depuis plusieurs années déjà. Cette pratique est encore soumise à controverse. Plusieurs problématiques se posent lorsqu'une spécialité est déconditionnée comme par exemple la date de péremption du produit reconditionné, le nouveau contenant à utiliser, les règles d'hygiène. F. Lagrange a publié en 2010 une étude portant sur l'état des connaissances à ce sujet (7). Celle-ci « offre la possibilité de construire une liste de médicaments à reconditionner et des éléments de réflexion pour le pharmacien engagé dans son analyse de risque ». Toutefois, l'absence d'une véritable évaluation à ce sujet témoigne de recommandations divergentes : durée de conservation la plus courte possible (39), maximum 7 jours (30), ou entre 10 et 180 jours sous certaines conditions (7,40). Le pharmacien devient ainsi seul responsable de cet acte. Son engagement et celui de son équipe dans le reconditionnement des médicaments nécessite d'avoir un processus et des procédures claires, validées et mises à jour régulièrement afin de garantir la qualité des productions.

Même s'il apparaît certain que le risque de iatrogénie médicamenteuse entraînant des effets indésirables néfastes pour le patient se retrouve diminué par la présentation en conditionnement unitaire, et donc par leur production, des risques d'erreurs peuvent toutefois survenir.

D'autres types de NC ou de défauts que ceux de notre étude sont susceptibles d'être retrouvés. La lisibilité de la nouvelle étiquette de la plaquette surconditionnée au

niveau du service de soin peut poser problèmes. C'est ce qui a été montré dans l'étude de C. Richard et al. où les équipes infirmières jugeaient parfois les caractères imprimés trop petits (33). Cela implique aux utilisateurs une vigilance accrue. Les opérations de conditionnement unitaire sont sensiblement chronophages et impliquent plusieurs agents. À l'EPSM de la Somme, un PPH est désigné pour réaliser la production et deux autres doivent contrôler à différentes étapes du processus et un interne en pharmacien ou un pharmacien contrôle la production finalisée. Les enchainements des étapes de production ainsi que le risque lié aux multiples interventions humaines peuvent avoir des conséquences directes lors de l'administration dans les services de soins.

Pour pallier à cela, de plus en plus d'établissements mettent en place des productions robotisées avec des automates de PDAA. Les études disponibles dans ce domaine sont plus nombreuses. Une étude de 2010 montre que les non-conformités des doses préparées de façon automatisées peuvent diminuer d'un facteur 100 pour les formes orales sèches via un automate produisant des sachets piluliers nominatifs (41). Une étude allemande portant sur la mise en place de reconditionnement dans des piluliers montre que le taux d'erreurs était de 1,3% et impliquait 7,3% des piluliers journaliers (42). La source d'erreur la plus importante était un fractionnement incorrect des comprimés. Une étude de 2012 portant sur le reconditionnement automatisé de près de 800 000 sachets doses produits montre que le taux de non-conformités détectées par les préparateurs dans les sachets est stable et varie de 0.11 à 0.18% en un an (43). Il s'agit dans la plupart des cas à un doublon ou à un sachet vide. Les non-conformités étant interceptées via une auto-évaluation humaine, d'autres ont pu échapper à la vigilance des différents acteurs du processus, d'autant plus que les acteurs ne sont pas les mêmes en fonction des campagnes de production.

En résumé, les risques de la production de doses unitaires ne sont pas uniquement liés à l'outil mais aussi à l'organisation qui est posée. C'est ainsi au pharmacien d'optimiser au mieux la gestion de cette activité avec des procédures complètes et révisées, ainsi que des suivis réguliers. Le peu d'études disponibles concernant ce sujet peut être expliqué par le fait que les risques, étant certes non négligeables, mais représentant un taux tellement faible (0,02% de risque d'erreur critique dans notre étude), les professionnels ont peu de matière pour publier autour de ce thème.

Pour nous permettre d'obtenir des résultats avec moins de biais et pour aller plus loin, nous pourrions dans le futur soumettre à une cartographie des risques par la méthode AMDEC (Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité) sur ce processus pour évaluer ce risque sur la base d'une expertise.

V. Conclusion

Dans notre étude, 8676 lots de doses unitaires ont été produits. Nous avons décompté 343 spécialités différentes reconditionnées et 177 spécialités différentes surconditionnées. Sur le total du recueil, un taux de 13,26% de NC de reconditionnement unitaire et un taux de 3,58% de NC de surconditionnement unitaire ont été calculés. La première cause de ces erreurs était un comprimé cassé ou une salissure dans une alvéole à 22,49% pour les doses reconditionnées et un ou plusieurs blister(s) détérioré(s) pour les doses surconditionnées. Au moins une NC critique a été retrouvée dans 3,47% des lots reconditionnés et dans 0,70% des lots surconditionnés. 0,91% des lots de reconditionnement unitaire ont été rejeté contre 0,24% pour le surconditionnement unitaire.

En comparant les deux méthodes après la mise en place d'actions correctives suite à l'erreur de 2011, les tests n'ont pas montré de différence significative pour le nombre de NC critiques. Après deux ans de réduction de cadence pour le reconditionnement unitaire et en comparant une nouvelle fois les deux méthodes (2014 à 2020), les tests n'ont pas montré de différence significative pour le nombre de NC toutes causes confondues. Concernant le reconditionnement unitaire, les enchainements des étapes de production ainsi que le risque lié aux multiples interventions humaines peuvent avoir des conséquences directes lors de l'administration dans les services de soins. Le déconditionnement des doses lors du reconditionnement unitaire est encore aujourd'hui une problématique quant à la stabilité et à la qualité du produit. Les risques liés à cette pratique ne sont donc pas négligeables.

Ainsi, si un établissement souhaite mettre en place une production de doses unitaires au moyen des mêmes techniques que celle de cette étude, le surconditionnement unitaire a montré un avantage en termes de risque et de temps de production des lots. Toutefois, le reconditionnement unitaire est encore indispensable pour certaines spécialités conditionnées en vrac par exemple ; mais la mise en place d'un système qualité en conséquence des risques est primordial.

Dans le futur, il serait intéressant que la production de médicaments au niveau industriel soit réalisée exclusivement en doses unitaires, ce qui permettrait d'éviter les étapes chronophages de reconditionnement et de surconditionnement unitaire. Il serait également envisageable d'acquérir un automate de distribution en réponse à la

problématique liée à la production de doses unitaires. Le choix de conditionnements unitaires dans les procédures de passation de marchés devrait être systématique quel qu'en soit le surcoût.

Le Directeur de thèse,

Le Président du Jury,

VI. Références bibliographiques

1. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). Cahier des charges des bonnes pratiques relatives au conditionnement unitaire des spécialités pharmaceutiques destiné en particulier aux établissements de santé. juill 2007 [cité 17 juill 2021]; Disponible sur: https://www.synprefh.org/files/image/design/pdf/cahier-des-charges-conditionnement-unitaire_200707.pdf
2. Armand-Branger S, Baune B, Blouin P, Camus M, Canon O, Cartan X, et al. Recommandations de bonnes pratiques de préparation des doses à administrer en pharmacie hospitalière à l'aide d'automates de surconditionnement ou d'automates de reconditionnement des formes orales sèches. *Pharm Hosp Clin.* mars 2021;56(1):98-110.
3. La revue Prescrire. Bilan Prescrire 2018 des conditionnements : des pistes pour limiter les dangers. *avr 2019;39 (426) : 293-298.*
4. Nixon JW, Pearn JH, Petrie GM. Childproof Safety Barriers An ergonomic study to reduce child trauma due to environmental hazards. *J Paediatr Child Health.* déc 1979;15(4):260-2.
5. Poitou P. Les missions du conditionnement en terme de sécurité et de bon usage du médicament. *Ann Pharm Fr.* sept 2003;61(5):300-3.
6. Chaumeil J-C. Le conditionnement garant de la qualité du médicament. *Ann Pharm Fr.* sept 2003;61(5):304-7.
7. Lagrange F. Déconditionnement et stabilité des formes orales sèches solides : états des connaissances. *Ann Pharm Fr.* 1 nov 2010;68(6):332-58.
8. Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM). Etiquetage des conditionnements des médicaments sous forme orale solide (hors homéopathie) - Recommandations à l'attention des demandeurs et titulaires d'autorisations de mise sur le marché et d'enregistrements. janv 2018 [cité 25 juin 2021]; Disponible sur: https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/11f35d0c8213eac7bb0b1b9fd0cdb40c.pdf
9. V. Lo-Gatto. La problématique du conditionnement au cours du développement d'une spécialité pharmaceutique. *Ann Pharm Fr.* sept 2003;61(5):295-9.
10. Rhalimi M, Dufay E, Couriat S. La revue des erreurs liées aux médicaments et dispositifs associés - une méthode d'amélioration de la qualité des soins. *Pharmactuel.* 2010;43(2).
11. Institute of Medicine (US) Committee on Quality of Health Care in America. *To Err is Human: Building a Safer Health System.* Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, éditeurs. Washington (DC): National Academies Press (US); 2000.

12. Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques (DREES). Enquête Nationale sur les Evénements Indésirables liés aux Soins (ENEIS) [Internet]. 2020 [cité 8 août 2021]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sources-outils-et-enquetes/enquete-nationale-sur-les-evenements-indesirables-lies-aux-soins-eneis>
13. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). Guichet Erreurs Médicamenteuses : Présentation et bilan depuis la mise en place [Internet]. 2019 [cité 3 août 2021]. Disponible sur: https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b19d8337d620d33327dfaee94c166d9b.pdf
14. Ankri J. Le risque iatrogène médicamenteux chez le sujet âgé. *Gerontol Soc.* 2002;25 / n° 103(4):93-106.
15. Bates DW, Spell N, Cullen DJ, Burdick E, Laird N, Petersen LA, et al. The Costs of Adverse Drug Events in Hospitalized Patients. *JAMA.* 22 janv 1997;277(4):307-11.
16. Ernst FR, Grizzle AJ. Drug-related morbidity and mortality: updating the cost-of-illness model. *J Am Pharm Assoc Wash DC* 1996. avr 2001;41(2):192-9.
17. Bochatay L, Luyet A-V, Baudin G, Gunten VJ, Beney J. MediScreen : détection de situations à risque d'événements indésirables médicamenteux. *Journées Franco-Suisses de Pharmacie Hospitalières (JFSPH)*; 2018.
18. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Guide pédagogique de l'OMS pour la sécurité des patients. Edition multiprofessionnelle [Internet]. 2011 [cité 17 juin 2021]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250728/9782111395572-fre.pdf;jsessionid=25E94595FAECD887368D5083B1300534?sequence=1>
19. La revue Prescrire. Le conditionnement, un critère de qualité et parfois de choix pour des soins plus sûrs : bilan 2020. juin 2021;41(452):462-7.
20. La revue Prescrire. Bilan 2019 du conditionnement : entre progrès lents et insécurité. avr 2020;40(438):294-9.
21. Baum T et al. La REMED. La Revue des Erreurs liées aux Médicaments Et Dispositifs associés. Une méthode d'amélioration de la qualité des soins. Société Fr Pharm Clin SFPC [Internet]. 2013 [cité 2 août 2021]; Disponible sur: https://sfpc.eu/wp-content/uploads/2019/11/Manuel_de_la_remed-_jan_2013_-_version_dfinitive_300114-copie.pdf
22. Institut pour la Sécurité des Médicaments aux Patients du Canada (ISMP Canada). Aider à prévenir les incidents et les accidents liés à la médication. Élément du Système Canadien de Déclaration et de Prévention des Incidents Médicamenteux (SCDPIM). 22 févr 2011;2(1).
23. La revue Prescrire. Bilan 2011 des conditionnements : trop de dangers et trop de patients oubliés. févr 2012;32(340):141-7.

24. La revue Prescrire. Non aux flacons vrac ! janv 2018;18(411).
25. Agence Nationale d'Appui à la Performance (ANAP). Sécuriser la prise en charge médicamenteuse du patient - la délivrance nominative dans les établissements de santé. nov 2012 [cité 14 juill 2021]; Disponible sur: https://www.synprefh.org/files/medias/ANAP_La_delivrance_nominative_des_medicaments.pdf
26. Haute Autorité de Santé (HAS). Outils de sécurisation et d'auto-évaluation de l'administration des médicaments [Internet]. 2013 [cité 16 juill 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_outil_securisation_autoevaluation_medicaments_complet_2011-11-17_10-49-21_885.pdf
27. Bohand X, Lefevre L, Garlantezec PL, Aupée O, Paillet M. Mise en oeuvre de la dispensation à délivrance nominative des médicaments à l'HIA Percy. Médecin Armées. 2010;38(3):267-72.
28. McLeod M, Ahmed Z, Barber N, Franklin BD. A national survey of inpatient medication systems in English NHS hospitals. BMC Health Serv Res. 27 févr 2014;14(1):93.
29. Pedersen CA, Schneider PJ, Scheckelhoff DJ. ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: Dispensing and administration--2014. Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm. 1 juill 2015;72(13):1119-37.
30. Agence Régionale de Santé (ARS) Provence Alpes Côte d'Azur. Guide pour la préparation des doses à administrer (PDAA) en Ehpad et autres établissements médico-sociaux [Internet]. 2017. Disponible sur: <https://www.paca.ars.sante.fr/sites/default/files/2017-04/Guide-Ehpad-V7.pdf>
31. Combe C, Lecointre R, Veyre M-C. Conditionnement en doses unitaires à l'hôpital : le combat avec les industries pharmaceutiques continue. Pharm Hosp Clin. 43(173):69-73.
32. Académie Nationale de Pharmacie. Rapport de l'Académie Nationale de Pharmacie. La préparation des doses à administrer - PDA : la nécessaire évolution des pratiques de dispensation du médicament [Internet]. 2013. Disponible sur: https://www.acadpharm.org/dos_public/Rapport_PDA_Recommandations_.pdf
33. Richard C, Simonet L, Poitrat E, Le Garlantezec P, Broto H, Faure-Sgarioto A, et al. Préparation des doses à administrer au patient : quelle méthode choisir ? Retour d'expérience. Pharm Hosp Clin. 1 déc 2013;48(4):268.
34. Mojica C. Dans les coulisses de la PDA. Prof Pharm. 2017;9(127).
35. Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM). Bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain [Internet]. 2019 [cité 8 août 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/20/2019-guide-bpf-mai-2019-3.pdf>

36. Cousseau R, Bonsergent M, Afonso V, Thromas N, Lalli A, Postaire M. Comparaison de 3 techniques de reconditionnement des spécialités médicamenteuses au sein d'une PUI. *Pharm Hosp Clin*. 1 mars 2016;51(1):86-7.
37. Levenbruck C, Badibouidi F, Vialatte A, Certano O, Verbrigghe C. Comparative study of two methods of unit-dose packaging: eticonform® and euraf®. *Eur J Hosp Pharm*. 2018;25.
38. Rouault M, Sgarioto A, Lefeuvre L, Rochery M, Hofmann C, Dussart C. Du reconditionnement au sur-étiquetage. 9èmes Rencontres Convergences Santé Hôpital à Antibes; 2014.
39. Scheepers H. Highlights of the Guidelines on best practice for the automated dose dispensing process, and care and safety of patients. European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare (EDQM); 2018.
40. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Expiration Dating of Unit-Dose Repackaged Solid Oral Dosage Form Drug Products [Internet]. FDA; 2020 [cité 10 août 2021]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/expiration-dating-unit-dose-repackaged-solid-oral-dosage-form-drug-products>
41. Lagrange F, Jacq F, Arnoux C, Boraso M-A. Production robotisée des doses médicamenteuses prêtes à l'emploi. *Tech Hosp*. févr 2010;(719):13-21.
42. Gerber A, Kohaupt I, Lauterbach KW, Buescher G, Stock S, Lungen M. Quantification and classification of errors associated with hand-repackaging of medications in long-term care facilities in Germany. *Am J Geriatr Pharmacother*. oct 2008;6(4):212-9.
43. Fessier C, Desbuquois AC, Bukato F, Liebbe AM, Noyon CC. Automate de préparation des doses à administrer formes orales sèches: non-conformités détectées dans les sachets-doses par les préparateurs en sortie d'automate. Congrès Hopipharm; 2014.

VII. Annexes

Annexe I : Exemple d'une feuille du registre de traçabilité de reconditionnement unitaire

Annexe 2

REGISTRE DE RECONDITIONNEMENT UNITAIRE DES SPECIALITES

N° ordre	Date de Condt	Nom + dosage spécialité	DLU labo	N° lot labo	DLU prép	Nb unités avant condit	IC 1	IC 2	I Cond	Nb unités après condit	IC 3	Observations : Conforme Non Conforme Partiellement Conforme	N°ordre échant	Unités perdues	
														Condt	Cont 3
9240	27.01.20	Tetmodis 25mg 1/2 cp	01.01.22	T1902 FRT	27.07.20	336 cp = 672 1/2	SD	ASP	CH	334 cp = 668 1/2	LG	Conforme	5846	0	—
9241	27.01.20	Tetmodis 25mg	01.01.22	T1902 FRT	27.07.20	1344	FF	SD	CH	1342	LG	Conforme	5847	0	—
9242	28.01.20	Mestina 60mg cp	01.06.21	S3484	28.07.20	2300	CF	SD	FF	2298	LG	Conforme	5848	—	—
9243	28.01.20	Mestina 60mg cp	01.07.21	S386A	28.07.20	920	CH	FL	FF	918	LG	Conforme	5849	—	—
9244	28.01.20	Géleule de Melatonine à 10mg	28.03.20	3013	28.03.20	40	SD	CF	FF	40	LG	Conforme	—	—	—
9245	29.01.20	Molsidomine 2mg. 1/2 cp.	01.08.22	3010	29.07.2020	50 = 100 1/2	FF	ASP	BI	98 1/2	LG	Partiellement conforme - 0.13 sachet = 2 unités -	5850	—	2

Légende : IC 1 : Initiales contrôleur 1 (registre) IC 2 : Initiales contrôleur 2 (écran) IC 3 : initiales contrôleur 3 (spécialité reconditionnée) I Cond : Initiales du conditionneur Cond : conditionnement échant : échantillothèque prép : préparation

\\fichiers\PHARMACOTECHNIE\MACHINE A RECONDITIONNER EURAF\échantillothèque, fichier neutre, étiquettes\registre de reconditionnement unitaire.doc

**PHARM/PRO/01
PREPARATION**

Annexe II : Exemple d'une feuille du registre de traçabilité de surconditionnement unitaire

Date : 17.09.19 Matin Après midi

VIDE DE LIGNE (à remplir impérativement par le conditionneur) : oui non

N° ordre : 2627

Nom + dosage spécialité : SPIRONOLACTONE ALTIZIDE 25mg/15mg ARROW
 N° lot labo : 080 DLU labo : 06.2022
 Nombre unités avant conditionnement : 315cp Nombre de Prép : 7

NON CONFORMITES		IC 1 : PL	IC 2 : CF	I Condt : SB
1	Erreur sur la spécialité			
2	Erreur sur le dosage			
3	Deux dosages différents			
4	Deux numéros de lot différents			
5	Erreur sur le numéro de registre			
6	Erreur sur la date de préparation			
7	Erreur sur la quantité			
8	Absence du conditionnement secondaire			
9	Mauvaise qualité d'impression			
10	Maquette différente de la plaquette			
11	Autre			
Détails				
Actions correctives				

IC 3 : MD

Nombre d'unités perdues : 0

Nombre d'unités après conditionnement : 315

	C	NC
Numéro d'ordre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nom + dosage spécialité	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
N° lot labo	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DLU labo	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Orientation des plaquettes	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Conformité globale :

CONFORME
 PARTIELLEMENT CONFORME
 NON-CONFORME

Observations :
en cre légèrement effaie sur certaines plaquettes mais reste lisible

Légende : C : Conforme / NC : Non conforme

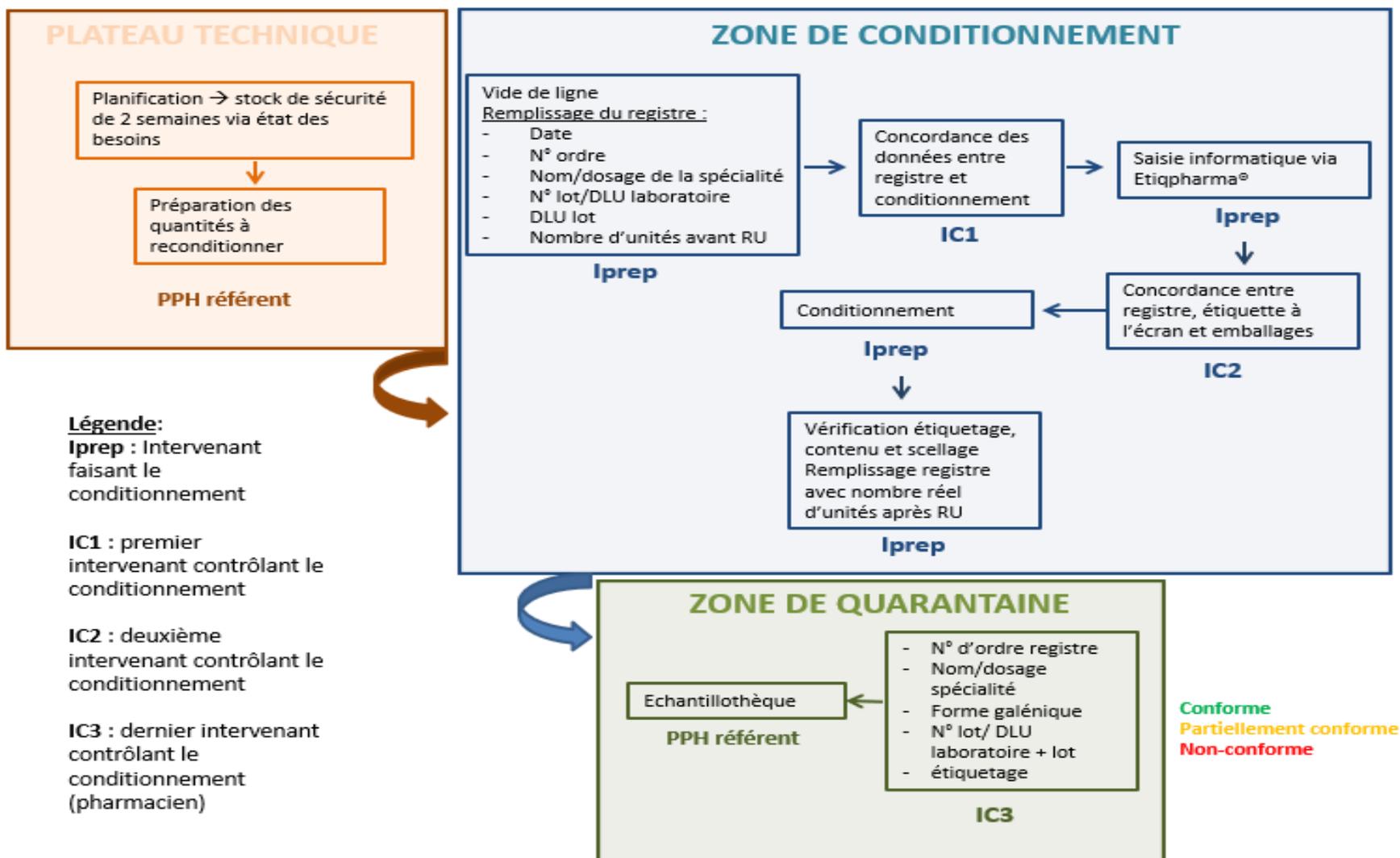
Auto-contrôle de l'étiquetage – Orientation des plaquettes

Non conformités en cours de processus
 Oui Non

Echantillothèque : 2627

VIDE DE LIGNE (à REremplir impérativement par le conditionneur) : Oui Non

Légende : IC 1 : Initiales contrôleur 1 (registre + boîtes + écran) - IC 2 : Initiales contrôleur 2 (registre + boîtes + impression) - IC 3 : initiales contrôleur 3 (spécialité reconditionnée)
 I Condt : Initiales du conditionneur (impression) - Prép : Préparateur



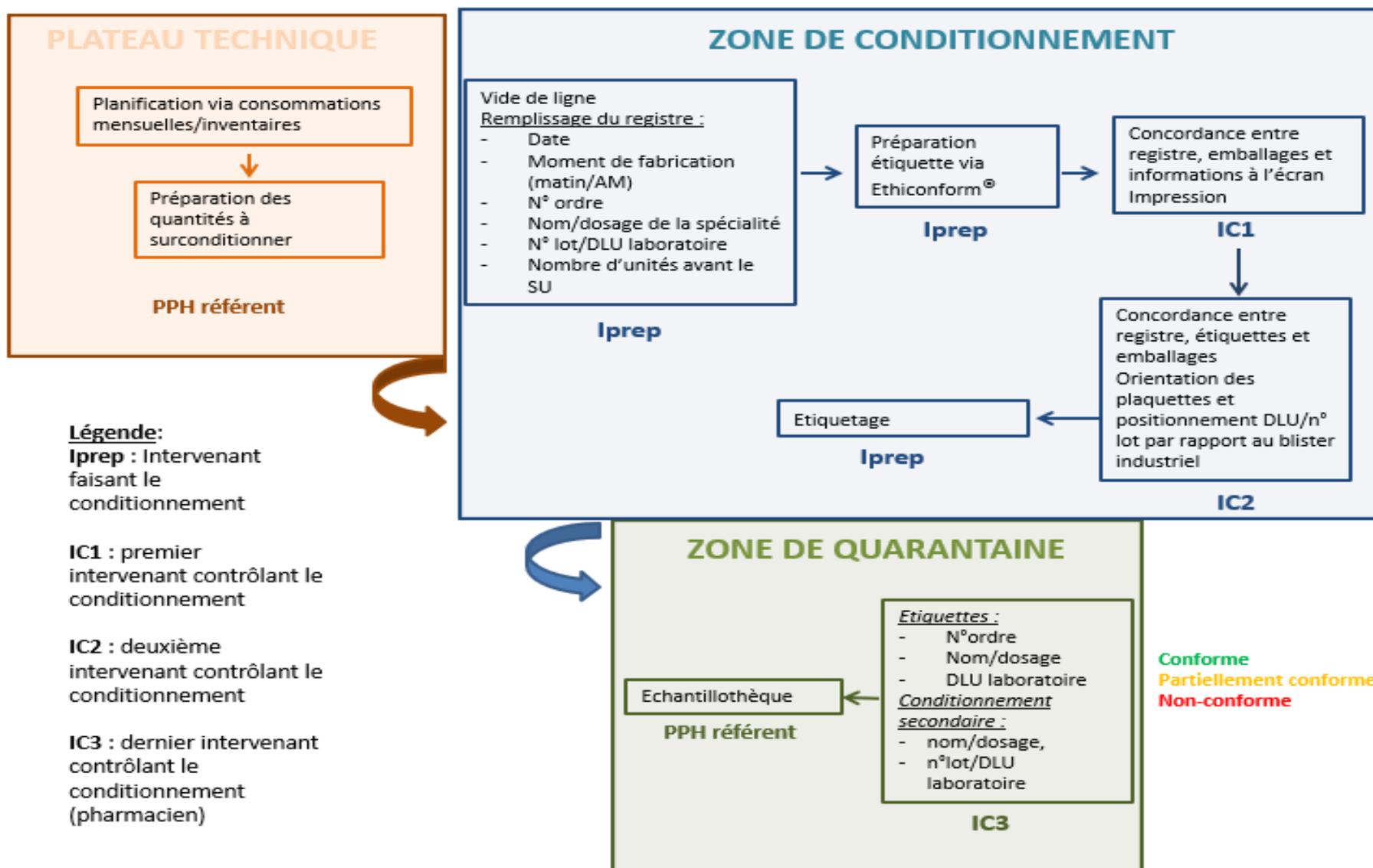
Légende:

Iprep : Intervenant faisant le conditionnement

IC1 : premier intervenant contrôlant le conditionnement

IC2 : deuxième intervenant contrôlant le conditionnement

IC3 : dernier intervenant contrôlant le conditionnement (pharmacien)



Annexe V : Liste des spécialités reconditionnées

Spécialité	Nombre de production	Spécialité	Nombre de production	Spécialité	Nombre de production
Mestinon 60mg	151	Atarax 25mg 1/2cp	47	Piracétam 800mg	34
Nozinan 100mg 1/2cp	122	Loxapac 50mg	47	Préviscan 20mg	34
Tercian 100mg 1/2cp	107	Neuleptil 10mg	47	stagid 700mg 1/2cp	34
Rivotril 2mg 1/2cp	103	TégrétoLP 400mg	47	Bévitine 250mg	33
Seresta 50mg 1/2cp	102	Artane 2mg	46	Gardénal 50mg	33
Gélules de mélatonine 5mg	96	Largactil 100mg	45	Gélules de charbon activé 120mg	32
Dipipéron 40mg 1/2cp	89	Lévothyrox 25µg 1/2cp	45	Gélules de mélatonine 10mg	32
Largactil 100mg 1/2cp	88	Nozinan 25mg	45	Lepticur 5mg	32
Asasantine LP 200mg/25mg	87	Parkinane LP 2mg	45	Motilium 10mg	32
TégrétoLP 200mg 1/2cp	86	Aldactazine 1/2cp	44	TégrétoLP 200mg	32
Xénazine 25mg	80	Corvasal 2mg 1/2cp	44	Moditen 100mg	31
Sulfarlem S25mg	77	Ixel 50mg	44	Teralithe LP 400mg 1/2cp	31
Lexomil 6mg 1/4cp	76	Haldol 5mg	43	Préviscan 20mg 1/4cp	30
Nozinan 25mg 1/2cp	76	Ikaran LP 5mg	43	Kaléorid LP 600mg	29
Alprazolam 0,25mg 1/2cp	71	Nicobion 500mg	43	Lévothyrox 150µg	29
Lexomil 6mg 1/2cp	70	Séresta 10mg	43	Tardyféron 80mg	29
Nozinan 100mg	66	Témesta 2,5mg	43	Largactil 25mg	28
Gardénal 100mg	65	Gélules de mélatonine 1mg	42	Lisinopril 20mg 1/2cp	28
Rivotril 2mg 1/4cp	65	Molsidomine 2mg 1/2cp	42	Triatec 5mg 1/2cp	28
Atarax 25mg	64	Loxapac 100mg	40	Valium 5mg 1/2cp	28
Théralène 5mg	63	Lysanxia 10mg	40	Gélules de mélatonine 2mg	27
Tiapridal 100mg 1/2cp	62	Tercian 100mg	40	Laroxyl 50mg	26
Paroxétine 20mg 1/2cp	60	Témesta 1mg	39	Lasilix spécial 500mg 1/4cp	26
Atarax 100mg	59	Haldol 1mg	38	Lisinopril 5mg 1/2cp	26
Havlane 1mg	59	Tiapridal 100mg 1/4cp	38	Moditen 25mg	26
Tercian 25mg 1/2cp	59	Xatral 2,5mg	38	Urbanyl 5mg	26
Akineton LP 4mg	58	Lepticur 10mg	37	Atarax 100mg 1/2cp	25
Piportil 10mg 1/2cp	52	Lévothyrox 150 µg 1/2cp	37	Effexor LP 75mg	24
Parkinane LP 5mg	51	Propranolol 40mg	36	Propranolol 40mg 1/2cp	24
Témesta 2,5mg 1/2cp	51	Fluoxétine 20mg	35	Stilnox 10mg 1/2cp	24
Urbanyl 10mg	49	Loxapac 25mg	35	Aldactone 25mg 1/2cp	21

Spécialité	Nombre de production	Spécialité	Nombre de production	Spécialité	Nombre de production
Effexor LP 37,5mg	21	Seloken LP 200mg	14	Modopar 62,5mg	9
Glucophage 500mg	21	Séresta 50mg	14	Sertraline 50mg	9
Ixel 25mg	21	Sotalol 80mg 1/2cp	14	Stagid 700mg	9
Lipanthyl 200mg	21	Xénazine 25mg 1/2cp	14	Subutex 2mg	9
Dipipéron 40mg	20	Déroxat 20mg 1/2cp	13	Trimébutine 100mg	9
Lisinopril 5mg	20	Imovane 7,5mg 1/2cp	13	Anafranil 75mg	8
Oxybutinine 5mg 1/2cp	20	Keppra 500mg 1/2cp	13	Effexor 50mg	8
Préviscan 20mg 1/2cp	20	Lysanxia 10mg 1/2cp	13	Hydrocortisone 10mg	8
Spéciafoldine 5mg	20	Clozapine 100mg 1/2cp	12	Lamotrigine 100mg	8
Clomipramine 75mg	19	Glucor 100mg 1/2cp	12	Miansérine 30mg 1/2cp	8
Lévothyrox 50µg 1/2cp	19	Xanax 0,25mg 1/2cp	12	Oxéol 10mg	8
Buspirone 10mg	18	Acide alendronique 70mg	11	Phloroglucinol 80mg oro	8
Ludiomil 75mg	18	Aérius 5mg	11	Séresta 10mg 1/2cp	8
Mépronizine 1/2cp	18	Espéral 500mg 1/2cp	11	Téralithe 250mg	8
Oracilline 1MUI	18	Nomégestrol 5mg	11	Amilsulpride 100mg 1/2cp	7
Surgam 100mg	18	Rivotril 2mg	11	Lévothyrox 150µg 1/2cp	7
Cozaar 50mg	17	Solian 100mg 1/2cp	11	Lexomil 1/2cp	7
Keppra 500mg	17	Tégréto 200mg	11	Lysanxia 40mg	7
Piportil 10mg	17	Tetmodis 25mg 1/2cp	11	Orbénine 500mg	7
Topalgic 50mg	17	Aténolol 100mg	10	Ramipril 5mg	7
Duspatalin 100mg	16	Baclofène 10mg 1/2cp	10	Voltarène LP 100mg	7
Hyzaar 50mg/12,5mg	16	Escitalopram 10mg 1/2cp	10	Aotal 333mg	6
Lercan 10mg	16	Lamotrigine 100mg 1/2cp	10	Bromazépam 6mg 1/2cp	6
Permixon 160mg	16	Lamotrigine 100mg 1/2cp	10	Duphaston 10mg	6
Esidrex 25mg 1/2cp	15	Lisinopril 20mg	10	Keppra 250mg	6
hydrocortisone 10mg 1/2c	15	Lutényl	10	Séglor 5mg	6
Minirin 0,2mg	15	Sotalol 80mg	10	Tégréto 200mg 1/2cp	6
Naltrexone 50mg	15	Bromazépam 6mg 1/4cp	9	Voltarène 50mg	6
Spasfon 80mg	15	Buspirone 10mg 1/2cp	9	Actos 30mg	5
Tetmodis 25mg	15	Curacné 10mg	9	Aténolol 100mg 1/2cp	5
Lévothyrox 50µg 1/4cp	14	Lipanthyl 67mg	9	Buflomédil 150mg	5

Spécialité	Nombre de production	Spécialité	Nombre de production	Spécialité	Nombre de production
Buspirone 10mg	5	Phloroglucinol 80mg	3	Spironolactone	2
Buspirone 10mg 1/2cp	5	Rubozinc 15mg	3	Tégrétol LP 200mg	2
Cétirizine 10mg	5	Séloken LP 200mg 1/2cp	3	Triatec 5mg	2
Citalopram 20mg 1/2cp	5	Surmontil 100mg	3	Trimétazidine 20mg	2
Fluoxétine 20mg 1/2cp	5	Tanganil 500mg	3	Xyzall 5mg	2
Norprolac 75µg	5	Ursolvan 200mg	3	Abilify 5mg 1/2cp	1
Prétérax 2,5mg/0,625mg	5	Xanax 0,25mg	3	Allopurinol 100mg	1
Sotalol 160mg	5	Zanidip 10mg	3	Alprazolam 0,25mg	1
Trimétazidine 20mg	5	zolpidem 10mg 1/2cp	3	Avlocardyl LP 160mg	1
Actonel 35mg	4	Aldactazine	2	Bétahistine 8mg	1
Allopurinol 100mg	4	Amoxicilline 500mg	2	Bisoprolol 10mg 1/2cp	1
Esidrex 25mg	4	Androcur 50mg	2	Bricanyl LP 5mg	1
Fénofibrate 67mg	4	Combivir	2	Carbamazépine 200mg 1/2cp	1
Lysanxia 40mg 1/2cp	4	Cortancyl 5mg	2	Charbon actif	1
Naltrexone 50mg	4	Curacné 40mg	2	Clarithromycine 250mg	1
Placebo 150mg	4	Doxycycline 100mg	2	Clopixol 20mg	1
Préterax 2,5mg/0,625mg	4	Duspatalin 200mg	2	Coozar 50mg	1
Propranolol 40mg	4	Havlane 1mg 1/2cp	2	Cortancyl 20mg 1/2cp	1
Propranolol 40mg 1/4cp	4	Hémigoxine 0,125mg	2	Cozaar 50mg 1/2cp	1
Ramipril 5mg 1/2cp	4	Lepticur 5mg 1/2cp	2	Curacné 5mg	1
Rispéridone 1mg 1/2cp	4	Lercanidipine 10mg	2	Dépakine Chrono 500mg 1/2cp	1
Rowasa 500mg	4	Lévothyrox 25µg	2	Digoxine 0,25mg	1
Téralithe LP 400mg 1/2cp	4	Lisinopril 5mg	2	Dipipéron 10mg	1
Terbinafine 250mg	4	Moditen 100mg 1/2cp	2	Dizazépam 5mg 1/2cp	1
Thiocolchicoside 4mg	4	Prétérax 1/2cp	2	Driptane 5mg	1
Vit B1 B6	4	Rifadine 300mg	2	Flagyl 250mg	1
Aricept 5mg	3	Rivotril 2mg	2	Gabapentine 300mg	1
Buspar 10mg	3	Séglor 5mg	2	Gélules de bicarbonate de sodium 1g	1
Céliprolol 200mg	3	Séropram 20mg	2	Gélules de carmin 500mg	1
Clomipramine 75mg	3	Sotalol 160mg	2	Hydroxyzine 25mg 1/2cp	1
Fénofibrate 200mg	3	Sotalol 80mg	2	Imovane 7,5mg	1

Spécialité	Nombre de production	Spécialité	Nombre de production
Keppra 500mg	1	Xanax 0,25mg 1/2cp	1
Largactil 1/2cp	1	Xanax 0,5mg	1
Largactil 25mg 1/2cp	1	Xolaam	1
Lepticur 10mg 1/2cp	1	Zoloft 25mg	1
Lévocétirizine 5mg	1		
Lévodopa Carbidopa 100mg/10mg 1/2cp	1		
Lévothyrox 150µg 1/4cp	1		
Lévothyrox 150ug	1		
Lévothyrox 50µg	1		
Lévothyrox 50g 1/2cp	1		
Lexomil 1/4cp	1		
Lisinopril 10mg	1		
Lopressor LP200mg 1/2cp	1		
Lutényl	1		
Lutenyl cp	1		
Oxybutinine 5mg	1		
Pipérazine 25mg	1		
Prédnisone 20mg 1/2cp	1		
Prétérax 2,5mg	1		
Preterax 2,5mg/0,625mg	1		
Préviscan 20mg 1/2cp	1		
Préviscan 1/2cp	1		
Préviscan 1/4cp	1		
Risperdal 1mg 1/2cp	1		
Spasfon Lyoc 80mg	1		
Stagid 700mg	1		
Tégrétrol LP 200mg 1/2cp	1		
Témesta 1mg 1/2cp	1		
Teralithe 250mg	1		
Théralithe LP 400mg 1/2cp	1		
Triatec 100mg 1/2cp	1		

Annexe VI : Liste des spécialités surconditionnées

Spécialité	Nombre de production	Spécialité	Nombre de production	Spécialité	Nombre de production
Nozinan 100mg	85	Nicorette 2mg menthe glaciale	32	Fénofibrate 67mg	14
TégrétoLP 400mg	82	GardénaL 50mg	31	Terbinafine 250mg	14
Sulfarlem S25mg	79	Propranolol 40mg	30	Lysanxia 40mg	14
Urbanyl 10mg	77	Lévothyrox 150µg	30	Molsidomine 2mg	13
Théralène 5mg	75	Largactil 25mg	29	Flagyl 250mg	13
TégrétoLP 200mg	75	Bétahistine 8mg	28	Finastéride 5mg	13
Nozinan 25mg	75	Tracleer 125mg	27	Loxapac 25mg	13
Parkinane LP 5mg	71	Carbidopa/Lévodopa LP 50mg/200mg	26	Loxen 20mg	11
AkinétoLP 4mg	70	TégrétoLP 200mg	24	Keppra 250mg	11
Largactil 100mg	67	Acide alendronique 70mg	24	Piportil 10mg	11
Neuleptil 10mg	66	Fénofibrate 200mg	23	Foradil 12µg	11
Dipipéron 40mg	65	Laroxyl 25mg	23	Lipanthyl 67mg	11
Haldol 5mg	65	Xatral LP 10mg	22	Ditropan 5mg	9
GardénaL 100mg	64	Pentasa 500mg	22	Mirtazapine 15 mg oro	9
Parkinane LP 2mg	61	Sterdex	21	Bévitine 250mg	9
Témesta 2,5mg	59	Loxapac 100mg	20	Lévodopa/Carbidopa LP 200mg/50mg	9
Préviscan 20mg	57	Vogalène 15mg	18	Revlimid 25mg	8
Havlane 1mg	56	Carbidopa/Lévodopa LP 25mg/100mg	18	Lyrica 100mg	7
Urbanyl 5mg	54	Haldol 1mg	18	Acamprosate 333mg	7
Artane 2mg	53	Diazépam 5mg	18	Lévocétirizine 5mg	7
Lysanxia 10mg	48	Chlormadinone 5mg	17	Milnacipran 25mg	7
Témesta 1mg	47	Effizinc 15mg	17	Stagid 700mg	6
Téralithe LP 400mg	43	Allopurinol 300mg	17	Loxen LP 50mg	6
Nicobion 500mg	40	Xatral 2,5mg	17	Voltarène 50mg	6
Atarax 25mg	38	Laroxyl 50mg	17	Daonil 5mg	6
Clopixol 10mg	36	Allopurinol 100mg	16	Tardyféron B9	6
Téralithe 250mg	35	loxapac 50mg	16	Thyruzol 10mg	5
Clomipramine 75mg	35	Keppra 500mg	16	Revlimid 15mg	5
Buspirone 10mg	35	Acide tiaprofénique 100mg	15	Avlocardyl 40mg	5
Spasfon 80mg	33	Naltrexone 50mg	15	Ezétrol 10mg	5
GardénaL 10mg	32	Mysoline 250mg	14	Catapressan 0,15mg	4

Spécialité	Nombre de production	Spécialité	Nombre de production	Spécialité	Nombre de production
Urorec 8mg	4	Euphylline LA 300mg	2	Requip LP 8mg	1
Arestal 1mg	4	Elavil 25mg	2	Valium 10mg	1
Lercanidipine 10mg	4	Olanzapine 7,5mg	2	Lamotrigine 25mg	1
Pramipexole 0,18mg	4	Lyrica 50mg	2	Sertraline 50 mg	1
Fluoxétine 20mg	4	Carbidopa/Lévodopa 10mg/100mg	2	Griséofulvine 500mg	1
Zépatier 50mg/100mg	4	Sélincro 18mg	2	Atorvastatine 10mg	1
Rivotril 2 mg	4	Nébivolol 5mg	2	Rispéridone 0,5mg orodispersibl	1
Strattera 40mg	4	Griséofulvine 250mg	2	Atorvastatine 20mg	1
Tenstaten 50mg	4	Mifflonil 400µg	2	Imovane 7,5mg	1
lévétiracétam 500mg	4	Lévétiracétam 250mg	2	Flécaine LP 150mg	1
Spironolactone altizide 25mg/15mg	4	Carbidopa/Lévodopa 25mg/250mg	2	Ixel 50mg	1
Lévothyrox 25µg	3	Circadin 2mg	1	Dilatrane LP 300mg	1
Vimpat 100mg	3	Avlocardyl LP 160mg	1	Metformine 500mg	1
Lévodopa/Carbidopa LP 100mg/25mg	3	Lipanthyl 200mg	1	Sterdex	1
Orbénine 500mg	3	Clomipramine 25mg	1	Tixtar 550mg	1
ikaran LP 5mg	3	Lamotrigine 50mg	1	Strattera 18mg	1
Rispéridone 1mg orodispersible	3	Buspar 10mg	1	Rovamycine 1,5MUI	1
Naftidrofuryl 200mg	3	Amlodopine 5mg	1	Tahor 10mg	1
Glibenclamide 5mg	3	Imeth 25mg	1	Gutron 2,5mg	1
Lisinopril 20mg	3	Dilatrane 100mg	1	Tahor 20mg	1
Mirtazapine 15mg	3	Prazépam 10mg	1	Glucophage 500mg	1
Vimpat 50mg	3	Sertraline 25mg	1	Amoxicilline 500mg	1
Lepticur 10mg	3	Spasfon Lyoc 80mg	1		
Lévothyrox 50µg	3	Oxcarbazépine 300mg	1		
Topalgic 50mg	2	Novatrex 2,5mg	1		
Rispéridone 2mg orodispersible	2	Pantoprazole 20mg	1		
Valium 5mg	2	Strattera 10mg	1		
Lamotrigine 25mg	2	Quétiapine LP 300mg	1		
Voltarène LP 100mg	2	Aténolol 100mg	1		
Lamotrigine 100mg	2	Quétiapine LP 50mg	1		
Orap 4mg	2	Urorec 4mg	1		



UFR DE PHARMACIE

NOM ET PRENOM DE L'ETUDIANT : GEORGES Lucie
TITRE : PRODUCTION DE DOSES UNITAIRES DE FORMES ORALES SECHES : RECUEIL ET ANALYSE RETROSPECTIVE A LA PHARMACIE A USAGE INTERIEUR DE L'ETABLISSEMENT PUBLIC DE SANTE MENTALE DE LA SOMME
RESUME DE LA THESE : <p>Le développement de la dispensation à délivrance nominative a incité le développement de production de doses unitaires qui est l'un des piliers nécessaire et indispensable à une administration conforme aux recommandations actuelles et est une véritable exigence sécuritaire. Pourtant, cette activité n'est pas règlementée et les données concernant ses risques ne sont pas nombreuses.</p> <p>L'objectif principal de ce travail est de quantifier et d'analyser les non-conformités (NC) engendrées par la production de doses unitaires. Secondairement, il comparera les deux méthodes.</p> <p>Une étude rétrospective quantitative fut réalisée à l'EPSM de la Somme via une extraction des données des registres de traçabilité de production de doses unitaires depuis 2007 : le reconditionnement unitaire a été étudié de 2007 à 2020 et le surconditionnement unitaire de 2012 à 2020. Les doses ont été reconditionnées avec la technique Euraf (Autoprint II®) et celles surconditionnées via le logiciel Eticonform®.</p> <p>Au total, 8 676 productions ont été analysées. Pour le reconditionnement unitaire, au moins une NC a été retrouvée dans 13,26% des lots, et au moins une NC critique pour 3,47% d'entre eux. Pour le surconditionnement unitaire, 3,58% des lots ont engendrés au moins une NC et 0,70% au moins une erreur critique. Les lots ont été rejetés dans 0,91% des cas pour le reconditionnement unitaire et dans 0,24% pour le surconditionnement unitaire.</p> <p>Le surconditionnement unitaire a montré un avantage en termes de risque et de temps de production des lots. Toutefois, le reconditionnement unitaire est encore indispensable pour certaines spécialités conditionnées en vrac par exemple, mais la mise en place d'un système qualité en conséquence des risques est primordiale.</p>
MOTS-CLES : Conditionnement, iatrogénie, doses unitaires, non-conformités, risques
JURY PRESIDENT DU JURY : Pr. Jean-Marc Chillon DIRECTEUR DE THESE : Dr. Frédéric Marçon MEMBRES DU JURY : Dr. Florian Slimano Dr. David Pons Dr. Simon Routier
DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : Le 21 septembre 2021 à Amiens